

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

( Diplôme d'Etat )

558

par

DEFRAUX André

Né le 3 Novembre 1929 à Malakoff (Seine)

Interne des Hôpitaux de Paris  
-----

Présentée et soutenue publiquement le

L'HORMONE DE CROISSANCE ANTE-HYPOPHYSIAIRE HUMAINE

ETUDE DES CARACTERES ET DES EFFETS D'UNE PREPARATION PERSONNELLE

Président : M. Raymond TURPIN - Professeur.



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

T H E S E  
pour le  
DOCTORAT en MEDECINE  
( Diplôme d'Etat )

par

DEFRAUX André

Né le 3 Novembre 1929 à Malakoff (Seine)

Interne des Hôpitaux de Paris  
-----

Présentée et soutenue publiquement le

L'HORMONE DE CROISSANCE ANTE-HYPOPHYSIAIRE HUMAINE

ETUDE DES CARACTERES ET DES EFFETS D'UNE PREPARATION PERSONNELLE

Président : M. Raymond TURPIN - Professeur.



## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),  
DENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.),  
LPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),  
VY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.),  
NOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALLERY-  
DOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.),  
ROHL (A.), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET.  
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE.  
2ème ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER.

## I- PROFESSEURS

### 1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### a- Professeurs titulaires :

|                                                                  |                    |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|
| atomie .....                                                     | MM.<br>DELMAS (A.) |
| atomie pathologique .....                                        | DELARUE (J.)       |
| esthésiologie .....                                              | BAUMANN (J.)       |
| ochimie médicale .....                                           | (JAYLE (M.F.)      |
| ologie appliquée à l'Education physique et aux<br>sports .....   | (SCHAPIRA (G.)     |
| ologie médicale.....                                             | CHAILLEY-BERT (P.) |
| ncérologie médicale et sociale.....                              | FAUVERT (R.)       |
| ryologie .....                                                   | BERNARD (J.)       |
| stoire de la médecine et de la chirurgie<br>(Lariboisière) ..... | GIROUD (A.)        |
| stologie .....                                                   | N....              |
| giène et médecine préventive .....                               | VERNE (J.)         |
| decine du Travail .....                                          | JOANNON (P.)       |
| decine légale .....                                              | DESOILLE (H.)      |
| robiologie (Bactériologie et virologie) .....                    | PIEDELIEVRE (R.)   |
| rasitologie .....                                                | FASQUELLE (R.)     |
| thologie chirurgicale .....                                      | GALLIARD (H.)      |
| thologie exotique .....                                          | HUGUIER (J.)       |
| thologie expérimentale et comparée .....                         | LAVIER (G.)        |
| thologie médicale .....                                          | MERKLEN (F.P.)     |
| thologie respiratoire .....                                      | MILLIEZ (P.)       |
| thologie et thérapeutique générales .....                        | TURIAF (J.)        |
| armacologie .....                                                | BOUDIN (G.)        |
| ysiologie .....                                                  | CHEYMOL (J.)       |
| ysiologie et pathologie obstétricale .....                       | (BINET (L.)        |
|                                                                  | (BARGETON (D.)     |
|                                                                  | LEPAGE (F.)        |



|                                                       |                               |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Physique médicale .....                               | (DOGNON (A.)<br>(DJOURNO (A.) |
| Radiologie médicale .....                             | DESGREZ (H.)                  |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ... | N...                          |
| Thérapeutique .....                                   | CONTE (M.)                    |

b- Professeurs à titre personnel :

|                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Biochimie médicale .....             | (DESGREZ (P.)<br>(POLONOVSKI (J.) |
| Biologie médicale .....              | BOURLIERE (F.)                    |
| Embryologie .....                    | TUCHMANN (H.)                     |
| Hygiène et médecine préventive ..... | DEPARIS (M.)                      |
| Parasitologie .....                  | BRUMPT (L.C.)                     |
| Pathologie chirurgicale .....        | LAURENCE (G.)                     |
| Pharmacologie .....                  | LEVY (Mlle J.)                    |
| Physiologie .....                    | PARROT (J.)                       |
| Physique médicale .....              | KELLERSHOHN (L.)                  |

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a- Professeurs titulaires :

MM.

|                                                                           |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| linique carcinologique chirurgicale (Necker) .....                        | REDON (H.)                         |
| linique cardiologique (Broussais).....                                    | MOUQUIN (M.)                       |
|                                                                           | (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.L.) |
|                                                                           | (Cochin ..... LEGER (L.)           |
|                                                                           | (Hôtel-Dieu..... PATEL (J.)        |
| liniques chirurgicales .....                                              | (Pitié ..... CORDIER (G.)          |
|                                                                           | (Saint-Antoine... GOSSET (J.)      |
|                                                                           | (Salpêtrière .... SICARD (A.)      |
|                                                                           | (Tenon..... OLIVIER (Cl.)          |
| linique de chirurgie infantile et orthopédique<br>(Enfants Malades) ..... | FEVRE (M.)                         |
| linique chirurgicale orthopédique et réparatrice<br>(Cochin).....         | MERLE D'AUBIGNE(R.)                |
| linique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)...                     | GAUDART D'ALLAINES(F.d             |
| linique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)....                      | MATHEY (J.)                        |
| linique endocrinologique (Pitié) .....                                    | DECOURT (J.)                       |
| linique de Génétique médicale (Enfants-Malades)....                       | LAMY (M.)                          |
| linique gynécologique (Broca) .....                                       | FUNCK-BRENTANO (P.)                |
| linique des maladies cutanées et syphilitiques<br>(Saint-Louis) .....     | DEGOS (R.)                         |
| linique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)..                      | CATHALA (J.)                       |
| linique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)..                      | MOLLARET (P.)                      |
| linique des maladies mentales et de l'encéphale<br>(Sainte-Anne) .....    | DELAY (J.)                         |
| linique des maladies métaboliques (Necker).....                           | HAMBURGER (J.)                     |
| linique des maladies du sang (Broussais) .....                            | MARCHAL (G.)                       |
| linique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)                     | CASTAIGNE (P.)                     |



|                                                                                               |                     |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                                                               | (Boucicaut.....     | LENEGRE (J.)         |
|                                                                                               | (Broussais.....     | SOULIE (P.)          |
|                                                                                               | (Cochin.....        | JUSTIN-BESANCON (L.) |
| cliniques médicales .....                                                                     | (Cochin.....        | BROUET (G.)          |
|                                                                                               | (Hôtel-Dieu.....    | BARIETY (M.)         |
|                                                                                               | (Lariboisière.....  | SEZE (S. de)         |
|                                                                                               | (Pitié.....         | DREYFUS (G.)         |
|                                                                                               | (Saint-Antoine....  | KOURILSKY (R.)       |
| clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et<br>climatologie (Bichat).....                 |                     | DEBRAY (C.)          |
| clinique médicale propédeutique (Broussais) .....                                             |                     | GENNES (L. de)       |
| clinique médico-sociale du diabète sucré et des<br>maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)..... |                     | DEROT (M.)           |
| clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....                                                      |                     | DAVID (M.)           |
| clinique neurologique (Salpêtrière).....                                                      |                     | GARCIN (R.)          |
| cliniques obstétricales .....                                                                 | (Baudelocque.....   | LACOMME (M.)         |
|                                                                                               | (Foch (Suresnes)... | MERGER (R.)          |
| clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)..                                         |                     | VARANGOT (J.)        |
| clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....                                                    |                     | RENARD (G.)          |
| clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....                                         |                     | AUBRY (M.)           |
| clinique de pédiatrie et de puériculture<br>(Saint-Vincent-de-Paul).....                      |                     | LELONG (M.)          |
| clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....                                          |                     | MARIE (J.)           |
| clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).....                                               |                     | BERNARD (E.)         |
| clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)                                         |                     | MICHAUX (L.)         |
| clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)                                         |                     | COSTE (F.)           |
| clinique stomatologique (Pitié).....                                                          |                     | DECHAUME (M.)        |
| clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....                                          |                     | ROUX (M.)            |
| clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....                                          |                     | LEMAIRE (A.)         |
| clinique toxicologique .....                                                                  |                     | GAULTIER (M.)        |
| clinique traumatologique .....                                                                |                     | PADOVANI (P.)        |
| éméiologie médicale .....                                                                     |                     | DOMART (A.)          |
| éméiologie et clinique chirurgicales .....                                                    |                     | POILLEUX (F.)        |
| clinique urologique (Necker).....                                                             |                     | COUVELAIRE (R.)      |
| hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)                                        |                     | TURPIN (R.)          |

b- Professeurs à titre personnel :

|               |                 |
|---------------|-----------------|
|               | (BOUR (H.)      |
| édecine ..... | (LHERMITTE (F.) |
|               | (PEQUIGNOT (H.) |

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES  
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

|                |                |
|----------------|----------------|
|                | MM.            |
|                | (CABROL (C.)   |
|                | (GOUINAUD (C.) |
| anatomie ..... | (GILLOT (G.)   |
|                | (OLIVIER (G.)  |



MM.

|                                                                  |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)<br>pr. s. ch.)                                                                                    |
| Anatomie pathologique .....                                      | (ABELANET (R.)<br>(BUSSE (F.)<br>(CHOMETTE (G.)<br>(GOUYGOU (Ch.) m. conf.<br>(NEZELOFF (Ch.)<br>(ORCEL (L.)<br>(PAILLAS (J.) |
| Anesthésiologie .....                                            | (KERN (E.)<br>(VOURC'H (G.)<br>(BARBIER (P.)<br>(CHRISTOL (D.)                                                                |
| Bactériologie .....                                              | (LE MINOR (L.)<br>(TOURNIER (P.)<br>(BAULIEU Et. m. conf.<br>(BOURILLON (R.)<br>(CARTIER (P.)                                 |
| Biochimie médicale .....                                         | (DREYFUS (J.Cl).<br>(GONNARD (P.)<br>(KRUEH (J.)<br>(JEROME (H.)                                                              |
| Biologie appliquée à l'Education<br>Physique et aux Sports ..... | PLAS (F.)<br>(BOIRON (M.)<br>(DENOIX (P.)                                                                                     |
| Carcinologie .....                                               | (MATHE (G.)<br>(SELIGMANN (M.)                                                                                                |
| Dermato-Syphiligraphie .....                                     | (CIVATTE (J.)<br>(DUPERRAT (B.)                                                                                               |
| Electro-Radiologie .....                                         | LEDOUX-LEBARD (G.)<br>(BESSIS (M.)<br>(BILSKI-PASQUIER (G.)                                                                   |
| Hématologie .....                                                | (DAUSSET (J.)<br>(DUHAMEL (G.)<br>(COUJARD (R.) pr. s. ch.                                                                    |
| Histologie .....                                                 | (MAROIS (M.)<br>(RACADOT (J.)                                                                                                 |
| Hydrologie .....                                                 | (BESANCON (F.)<br>(CORNET (A.)<br>(BOYER (J.) pr. s. ch.<br>(BLANCHER (G.)                                                    |
| Hygiène .....                                                    | (CORRE-HURST (Mme L.)<br>(SAPIN-JALOUSTRE (H.)                                                                                |



|                               |                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | MM.                                                                                                                                                              |
| Maladies Infectieuses .....   | (BASTIN (R.)<br>(DUPONT (V.)                                                                                                                                     |
|                               | (DEROBERT (L.) pr. s. ch.<br>(FOURNIER (E.)                                                                                                                      |
| Médecine légale .....         | (GUENIOT (M.)<br>(HADENGUE (A.)                                                                                                                                  |
| Médecine du travail .....     | ALBAHARY (C.)                                                                                                                                                    |
| Neuro-chirurgie .....         | PERTUISET (B.)                                                                                                                                                   |
|                               | (GRANJON (A.)<br>(HERVET (E.)<br>(LE LORIER (G.)<br>(LEVY (J.)<br>(MORIN (P.)                                                                                    |
| Obstétrique .....             | (MUSSET (R.)<br>(ROBEY (M.)<br>(SENEZE (J.)<br>(SUREAU (C.)<br>(THOYER-ROZAT (J.)                                                                                |
|                               | (BREGEAT (P.)                                                                                                                                                    |
| Ophtalmologie .....           | (DUBOIS (A.)<br>(SARAUX (H.)                                                                                                                                     |
|                               | (JUDET (R.)<br>(MEARY (R.)                                                                                                                                       |
| Orthopédie .....              | (POSTEL (M.)<br>(RAMADIER (J.)                                                                                                                                   |
|                               | (DEBAIN (J.)                                                                                                                                                     |
| Oto-rhino-laryngologie.....   | (PIALOUX (P.)                                                                                                                                                    |
|                               | (GOLVAN (Y.)                                                                                                                                                     |
| Parasitologie .....           | (LAPIERRE (J.)                                                                                                                                                   |
|                               | (BARCAT (J.)<br>(BINET (J.P.)<br>(CAUCHOIX (J.)<br>(CERBONNET (G.)<br>(CHATELIN (C.L.)                                                                           |
|                               | (DUBOST (Ch.)                                                                                                                                                    |
| Pathologie chirurgicale ..... | (DUBOST (Cl.)<br>(FAUREL (J.)<br>(FLABEAU (F.)<br>(GARBAY (M.)<br>(GARNIER (H.)<br>(Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES<br>(GERMAIN (A.)<br>(LATASTE (J.)<br>(LEVEQUE (B.) |



|                                       |                    |
|---------------------------------------|--------------------|
|                                       | (LOYGUE (J.)       |
|                                       | (MERCADIER (M.)    |
|                                       | (NATALI (J.)       |
| Pathologie Chirurgicale (suite) ..... | (PELLERIN (D.)     |
|                                       | (PERROTIN (J.)     |
|                                       | (ROBERT (H.)       |
|                                       | (THOMERET (G.)     |
| Pathologie exotique .....             | (SCHNEIDER (J.)    |
|                                       | (BENHAMOU (J.P.)   |
|                                       | (BERTHAUX (P.)     |
|                                       | (BOIVIN (P.)       |
| Pathologie expérimentale .....        | (CROSNIER (J.)     |
|                                       | (HARTMANN (L.)     |
|                                       | (LOEPER (J.)       |
|                                       | (MAURICE (J.)      |
|                                       | (MIKOL (Cl.)       |
|                                       | (RICHET (G.)       |
|                                       | (AUSSANNAIRE (M.)  |
|                                       | (BOUVIER (J.)      |
|                                       | (BOUVRAIN (Y.)     |
|                                       | (BRICAIRE (H.)     |
|                                       | (BRISSAUD (H.)     |
|                                       | (BROCARD (H.)      |
|                                       | (BUGE (A.)         |
|                                       | (CATINAT (J.)      |
|                                       | (CHRETIEN (J.)     |
|                                       | (COBLENTZ (B.)     |
|                                       | (CONTAMIN (F.)     |
|                                       | (COURY (C.)        |
|                                       | (ETIENNE (J.P.)    |
| Pathologie médicale .....             | (FREZAL (J.)       |
|                                       | (FRITEL (D.)       |
|                                       | (HENNEQUET (A.)    |
|                                       | (HIMBERT (J.)      |
|                                       | (HOUSSET (E.)      |
|                                       | (LAROCHÉ (Cl.)     |
|                                       | (LESOBRE (R.)      |
|                                       | (MACREZ (C.)       |
|                                       | (MOREAU (L.)       |
|                                       | (NICK (J.)         |
|                                       | (ROYER (P.)        |
|                                       | (TOURNEUR (R.)     |
|                                       | (WOLFROMM (R.)     |
|                                       | (JOSEPH (R.)       |
|                                       | (LAFOURCADE (J.)   |
|                                       | (LEPERCQ (G.)      |
| Pédiatrie-Puériculture .....          | (MANDE (R.)        |
|                                       | (MOZZICONACCI (P.) |
|                                       | (POLONOVSKI (C.)   |
|                                       | (ROSSIER (A.)      |
|                                       | (VIALATTE (J.)     |

2. The second part of the document focuses on the implementation of the proposed changes. It details the steps involved in the transition process, from the initial planning phase to the final execution. This section also addresses the potential challenges and risks associated with the changes, providing strategies to mitigate them.

3. The third part of the document discusses the impact of the changes on the organization's overall performance. It presents data and analysis showing the positive effects of the changes, such as increased efficiency and cost savings. This section also highlights the importance of ongoing monitoring and evaluation to ensure the changes continue to deliver the desired results.

4. The fourth part of the document provides a summary of the key findings and conclusions. It reiterates the importance of the changes and the need for continued commitment and support from all stakeholders. This section also offers recommendations for future actions and improvements.

5. The fifth part of the document is a conclusion that summarizes the main points of the document. It emphasizes the importance of the changes and the need for continued commitment and support from all stakeholders. This section also offers recommendations for future actions and improvements.

MM.

|                             |                                                                                                                            |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pharmacologie .....         | { BOISSIER (J.)<br>{ LECHAT (P.)<br>{ BARRES (G.)<br>{ DEJOURS (P.)                                                        |
| Physiologie .....           | { DURAND (J.)<br>{ GIRARD m. conf.<br>{ HUGELIN (A.)<br>{ SCHERRER (J.)<br>{ CHANTEUR (J.)<br>{ GOUGEROT (L.) m. conf.     |
| Physique médicale .....     | pr. s. ch.<br>{ GREMY (F.) m. conf.<br>{ MILHAUD (G.)<br>{ PELLERIN (P.)<br>{ ROUCAYROL (J. Cl)<br>{ TUBIANA (M.) m. conf. |
| Pneumo phtisiologie .....   | { KREIS (B.)<br>{ MEYER (A.)<br>{ RENAULT (P.)                                                                             |
| Psychiatrie .....           | PICHOT (P.)<br>{ DENIKER (P.)<br>{ DUCHE (D.)                                                                              |
| Psychiatrie infantile ..... | { FLAVIGNY (H.)<br>{ LAPRESLE (J.)                                                                                         |
| Rhumatologie .....          | DELBARRE (F.)<br>{ CERNEA (P.)                                                                                             |
| Stomatologie .....          | { CHAPUT (Mme A.) m. c. agr.<br>{ GRELLET (M.)                                                                             |
| Thérapeutique .....         | { CHASSAGNE (P.)<br>{ LAMOTTE (M.)<br>{ MARCHE (J.)                                                                        |
| Urologie .....              | { AUVERT (J.)<br>{ MOULONGUET (A.)<br>{ QUENU (L.)                                                                         |



III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES  
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE  
à titre permanent.

MM.

|                                            |                                                              |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| anatomie .....                             | DEBEYRE (J.)                                                 |
| clinique chirurgicale .....                | {ABOULKER (P.)<br>{AMELINE (A.), pr. s. ch.<br>{VERNE (J.M.) |
| clinique médicale .....                    | {PERRAULT (M.)<br>{RAMBERT (P.)<br>{THIEFFRY (S.)            |
| clinique obstétricale .....                | {GRASSET (J.)<br>{MAYER (M.)                                 |
| clinique ophtalmologique .....             | {DESVIGNES (P.)<br>{OFFRET (G.)                              |
| clinique oto-rhino-laryngologique.....     | MADURO (R.)                                                  |
| clinique pédiatrique et puériculture ..... | LAPLANE (R.)                                                 |
| clinique psychiatrique .....               | BARUK (H.)                                                   |
| clinique urologique .....                  | KUSS (R.)                                                    |

IV- PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

|                                                      |                                                      |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ctériologie .....                                    | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.                             |
| thologie chirurgicale .....                          | RUDLER (J.) Pr. s. ch.                               |
| CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE | {BOLTANSKI (E.)<br>{LAUNAY (C.)                      |
| crétaire générale de la Faculté .....                | M. LENA (J.)                                         |
| crétaire principal .....                             | Mlle CHAINTREUIL (G.)                                |
| nservateur en Chef de la Bibliothèque {              | M. le Docteur HANN (A.)                              |
| nservateur du Musée d'Histoire de la {               |                                                      |
| Médecine .....                                       | K                                                    |
| nservateur .....                                     | Mlle DUMAITRE (P.)                                   |
|                                                      | {Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)                       |
| bliothécaires .....                                  | {Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),<br>QUIEVREUX (E.) |

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que  
s opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées  
ivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle  
entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MES PARENTS

En témoignage de mon affection  
et de ma reconnaissance.

A MA FEMME, A MON FILS

Avec toute ma tendresse.



A Mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Raymond TURPIN

Officier de la Légion d'Honneur  
Membre de l'Institut  
Membre de l'Académie de Médecine  
Professeur d'Hygiène et de Clinique  
de la première enfance  
Médecin de l'Hôpital Trousseau

Qui m'a fait l'honneur de me confier le sujet  
de cette thèse.

Je lui dois trop pour pouvoir lui exprimer ici  
toute ma reconnaissance et mon admiration.



A Monsieur le Professeur Robert COURRIER

Commandeur de la Légion d'Honneur  
Secrétaire Perpétuel de l'Académie des  
Sciences  
Membre de l'Académie de Médecine  
Professeur de morphologie expérimentale  
et d'endocrinologie au Collège de France

Qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire  
et m'y prodiguer ses précieux conseils.  
Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude



A Monsieur le Docteur Raymond JOSEPH

Chevalier de la Légion d'Honneur  
Professeur agrégé à la Faculté  
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Qui a bien voulu me confier un de ses malades  
et me guider dans l'exploration de celui-ci.  
La continuité de sa bienveillance me remplit  
de gratitude.



A Monsieur MARIAN JUTISZ

Docteur es-Sciences  
Sous-Directeur au Collège de France du  
laboratoire de morphologie expérimentale  
et d'endocrinologie

A qui je dois la partie chimique de la préparation de l'hormone de croissance. Je le remercie de tous les conseils et de tous les encouragements qu'il a su me prodiguer.



A Monsieur le Docteur Henri JERÔME<sup>^</sup>

Maître de Conférences agrégé à la Faculté

Qui a bien voulu se charger de la plupart des dosages chimiques.

Je le remercie de toute l'aide qu'il m'a apportée.



A Monsieur le Docteur Jérôme LEJEUNE

Docteur es-Sciences  
Maître de Recherches au C.N.R.S.

Je lui suis reconnaissant de toute l'aide  
qu'il m'a apportée, dans l'étude des effets  
de l'hormone in vitro.



A Monsieur le Docteur Louis CHEDID

Maître de Recherches au C.N.R.S.

Qui m'a enseigné le dosage biologique de  
l'hormone de croissance.

Je lui adresse mes plus vifs remerciements.



A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

-----

Externat :

Monsieur le Docteur M. TALHEIMER  
Monsieur le Professeur agrégé A. MEYER  
Monsieur le Professeur M. DEROT  
Monsieur le Professeur L. MOREAU  
Monsieur le Docteur R. DUPUY

Externat en Premier :

Monsieur le Docteur R. BENDA  
Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN

Internat :

Monsieur le Professeur agrégé J. VIALATTE  
Monsieur le Professeur R. TURPIN  
Monsieur le Professeur Th. ALAJOUANINE  
Monsieur le Professeur agrégé R. LAPLANE  
Monsieur le Professeur agrégé R. JOSEPH  
Monsieur le Professeur M. DEROT.  
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE



A Monsieur le Professeur F. LHERMITTE

A Messieurs les Docteurs J. CAMBIER, J. LAFOURCADE

Médecins des Hôpitaux, Professeurs agrégés.

A Messieurs les Docteurs P. DEBRAY, M. LEGRAIN

Médecins des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs

B. CAILLE, J. CRUVEILLER, M. ETIENNE  
R. GORIN, D. GRAVELEAU, J.C. JOB,  
R. MARTEAU, M. RATHERY, M. RIBIERRE

Médecins-Assistants des Hôpitaux.



## I N T R O D U C T I O N

La connaissance des hormones progresse habituellement par étapes dont l'ordre est identique. Celle de l'hormone de croissance n'a pas manqué à cette règle.

L'étape inaugurale est clinique. PIERRE MARIE décrit en 1886 l'acromégalie et en établit les rapports avec une tumeur hypophysaire.

Quelques années plus tard, BRISSAUD donne une remarquable description du gigantisme.

En 1916, ERDHEIM, précise le rôle de l'hypophyse dans un type de nanisme précédemment décrit par PALTAUF et LORAIN-LEVI.

L'étape expérimentale commence en 1912.

Le premier pas est franchi par ASHNER et CUSHING qui observent un arrêt de croissance chez le jeune chien hypophysectomisé.

Le concept d'hormone naît en 1921 avec EVANS et LONG, qui réussissent à stimuler la croissance du rat par administration d'extraits antéhypophysaires. Cette notion s'impose ensuite avec les expériences d'hypophysectomie et d'hormonothérapie conjuguées de SMITH.

1945, marque le début de l'étape biochimique. LI et EVANS isolent l'hormone somatotrope de boeuf à l'état de protéine chimiquement pure. En 1948, WILHELMI l'isole à l'état cristallisé.

Suite logique de la précédente, l'étape thérapeutique est difficile à franchir.



Dix ans d'essais décevants de l'hormone de croissance animale, conduisent à la notion de spécificité d'espèce.

Celle-ci naît avec PICKFORD en 1954 qui montre que l'hormone extraite d'hypophyses de poissons est active chez ces derniers mais non chez le rat.

KNOBIL, WOLF, GREEN et WILHELMI en 1955, démontrent que la somatotropine de singe est active dans la même espèce contrairement à l'hormone d'origine bovine.

Cette notion de spécificité donne un nouvel élan aux recherches. LI et PAPKOFF en 1956, isolent d'hypophyses humaines une somatotropine active et en précisent les caractères physico-chimiques. RABEN en 1957 décrit une nouvelle technique d'extraction de l'hormone. Depuis les publications se multiplient. Malgré leur caractère fragmentaire lié à la rareté du produit disponible, il semble bien que l'hormone de primate soit active chez l'homme.

Notre but est d'essayer de faire une synthèse des travaux concernant l'hormone de croissance humaine et d'apporter notre modeste contribution à son étude.



GENERALITES





### EXTRACTION DE L'HORMONE

Elle se fait en règle à partir d'hypophyses prélevées sur des cadavres. Le délai de prélèvement peut aller jusqu'à 48 heures après la mort, si les corps sont mis en glacière. Les hypophyses prélevées sont conservées dans l'acétone à une température de +4°.

L'extraction de l'hormone se fait habituellement à partir d'un minimum de 200 glandes.

Deux méthodes sont couramment employées :

-- La technique préconisée par RABEN (141) est basée sur le principe suivant :

- . Extraction d'une poudre acétonique d'hypophyses par l'acide acétique glacial à 70°C.

- . Précipitation par l'éther.

- . 2 adsorptions successives sur oxycellulose (pour éliminer l'A.C.T.H. et la M.S.H.)

- . Précipitation des impuretés à pH 8,5.

- . Précipitation de l'hormone par l'alcool à 45 % et à 0°C.

-- La technique de LI (110) comporte les étapes suivantes :

- . Préparation d'une poudre acétonique.

- . Extraction par une solution d'hydroxyde de calcium à pH 10,2.

- . Précipitation par  $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$  2 M.



- . Chromatographie sur colonne d'Amberlite IRC 50 à pH 5,1.
- . Elution par un tampon à pH 6,5.
- . Précipitation iso-électrique.

WALLACE et FERGUSON ont proposé récemment une nouvelle méthode, utilisant la chromatographie sur un échangeur d'anions, la diethylaminoethyl-cellulose (DEAE cellulose). (167).

Le rendement est excellent, puisque l'on peut extraire d'une glande entre 2,7 et 5,6 mg (59, 60).

Ce rendement est sensiblement le même qu'il s'agisse d'hypophyses de fœtus de 9 mois, d'enfants de 12 ans, ou d'adultes de 45 ans (62).

La pureté de l'hormone obtenue est très satisfaisante. On peut la vérifier soit par une méthode immunologique, soit par le dosage des groupes N-terminaux suivant la méthode de SANGER (148). Pour GEMZELL, le produit final (méthode de LI) contiendrait un peu d'A.C.T.H. (1,4 à 2,7 %), de faibles quantités de gonadostimulines et d'hormones du lobe postérieur (60).

Le dosage est habituellement réalisé par le Tibia-test d'EVANS qui consiste à mesurer l'accroissement, sous l'effet de l'hormone, de l'épaisseur du cartilage tibial du rat femelle hypophysectomisé à l'âge de 28-30 jours.

#### SPECIFICITE

L'hormone somatotrope est caractérisée par une spécificité d'espèce. Celle-ci est responsable du manque d'activité des hormones d'origine animale chez l'homme. Elle s'explique facilement par les caractéristiques physico-chimiques et le comportement immunologique propres à chaque espèce.

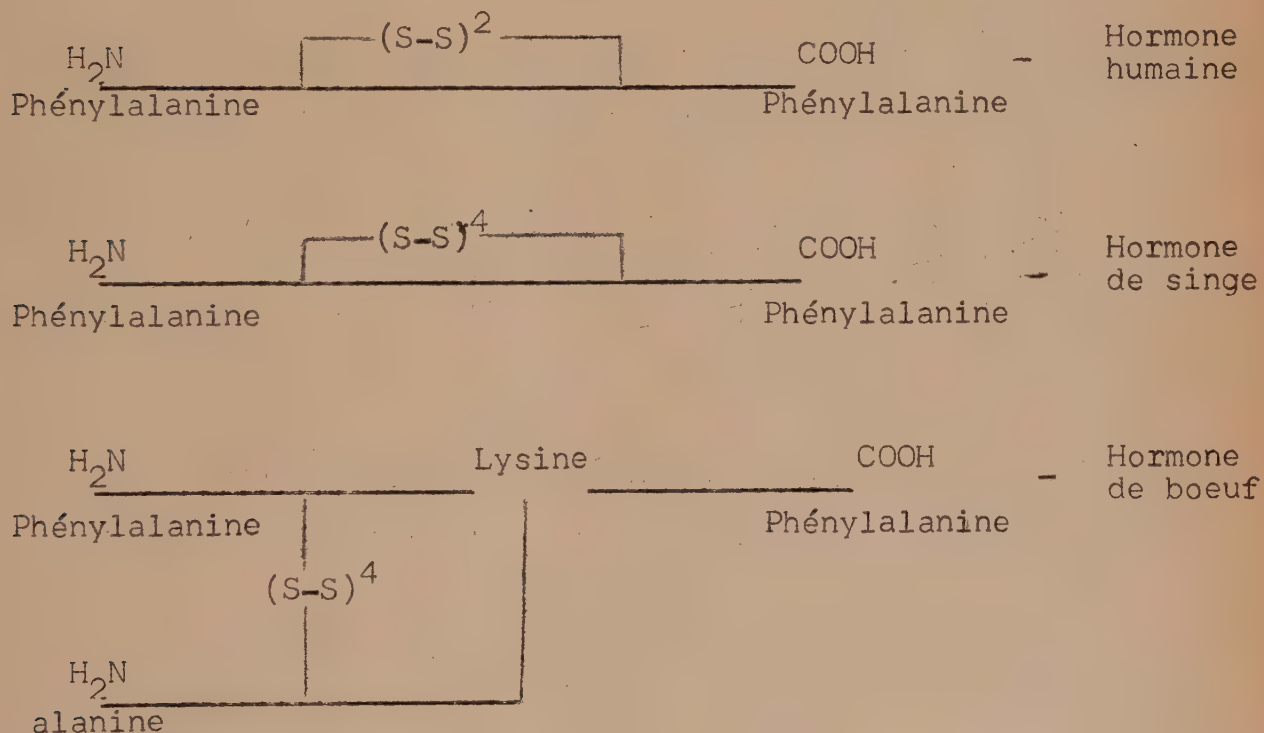


# PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

L'hormone somatotrope humaine est une protéine d'un poids moléculaire de 27.100, de structure linéaire, ne comportant pas de groupement prosthétique. Toute la molécule ne semble pas indispensable à son action. Une hydrolyse partielle, rompant jusqu'à 10 % des liaisons peptidiques n'entraîne aucune perte d'activité chez le rat (113).

Elle est très différente, tant dans sa structure que dans ses constantes physico-chimiques de l'hormone de boeuf. Par contre elle se rapproche de l'hormone de singe. Ces notions sont bien mises en évidence par les tableaux suivants :

Structures proposées par LI (112) :





Constantes physico-chimiques comparées des 3 hormones  
(96, 110, 114, 133).

|                                                                | <u>Hormone</u>                 |                      |               |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------|
|                                                                | <u>Boeuf</u>                   | <u>Singe</u>         | <u>Homme</u>  |
| Cte de Sédimentation<br>S 20 W                                 | 3,195                          | 1,885                | 2,475         |
| Cte de diffusion<br>D 20 x 10 <sup>7</sup>                     | 7,23                           | 7,20                 | 8,88          |
| P. Mol.                                                        | 46.000                         | 25.400               | 27.100        |
| Mobilité électrophoré-<br>tique<br>Cm <sup>2</sup> /sec./volt. | 6,8x10 <sup>-5</sup>           | 5,1x10 <sup>-5</sup> | ?             |
| Point isoélectrique<br>pH                                      | 6,85                           | 5,5                  | 4,9           |
| Extrémité N-termi-<br>nale                                     | HAla-Phe-Ala-<br>HPhe-Thr-Ala- | HPhe-                | HPhe-Ser-Thr- |
| Extrémité C-termi-<br>nale                                     | -Ala-Phe-PheOH-                | -Ala-Gly-PheOH       | Leu-PheOH     |



Composition en acides aminés comparée des  
3 hormones  
( Nombre de résidus par molécule/gramme )

-----

| <u>Acides aminés</u> | <u>Hormone</u> |              |              |
|----------------------|----------------|--------------|--------------|
|                      | <u>Boeuf</u>   | <u>Singe</u> | <u>Homme</u> |
| Acide glutamique     | 50             | 33           | 36           |
| Ac.aspartique        | 35             | 26           | 31           |
| Cystine              | 4              | 4            | 2            |
| Sérine               | 22             | 20           | 20           |
| Thréonine            | 26             | 13           | 14           |
| Glycine              | 20             | 15           | 14           |
| Alanine              | 31             | 11           | 14           |
| Proline              | 14             | 10           | 12           |
| Valine               | 14             | 9            | 10           |
| Méthionine           | 7              | 6            | 4            |
| Leucine              | 76             | 41           | 38           |
| Phénylalanine        | 27             | 16           | 14           |
| Tyrosine             | 11             | 7            | 5            |
| Lysine               | 23             | 12           | 12           |
| Histidine            | 7              | 5            | 5            |
| Arginine             | 26             | 13           | 14           |
| Tryptophane          | 3              | 1            | 1            |
|                      | <hr/>          | <hr/>        | <hr/>        |
| Total...             | 396            | 241          | 245          |



LES ETUDES IMMUNOLOGIQUES viennent renforcer cette notion de spécificité.

Par injections répétées d'hormone humaine associée à un adjuvant, on peut obtenir chez le lapin la formation d'anticorps spécifiques.

Ces anticorps mis en présence d'hormone humaine donnent un précipité, quelle que soit la technique employée :

- diffusion en gel d'agar-agar (116, 79) ;
- immuno-électrophorèse (89) ;
- technique des arcs de précipitation (79) ;
- précipitation dans une suspension de latex (99).

Par contre aucune réaction ne se passe en présence d'hormone de boeuf, de mouton, de baleine, de cheval ou de poisson.

L'inhibition de l'hémagglutination selon la technique de READ ne se produit qu'avec l'hormone de primate mais non avec l'hormone de boeuf, de cheval, de porc ou de poisson (144).

Les anticorps anti-hormone humaine obtenus chez le lapin sont susceptibles d'inhiber l'action biologique chez le rat de l'hormone d'origine humaine (78) ; par contre les anticorps anti-hormone bovine obtenus de la même façon n'ont pas cette propriété (78).

L'électrophorèse en gel d'amidon montre que seules l'hormone humaine et celle de singe ont une migration voisine (8).

Enfin, chez le rat, animal pourtant sensible à son action biologique, l'hormone de croissance humaine est susceptible de provoquer la formation d'anticorps (131).

Tous ces faits indiquent clairement que la somatotropine humaine a une structure antigénique propre, bien différente de celle des autres espèces.



CONTI et coll. (30), attribuent une grande importance à ce facteur immunologique et pensent que les anticorps formés se fixeraient sur l'hormone et l'inactiveraient.

### ORIGINE

L'hormone de croissance est sécrétée par les cellules éosinophiles du lobe antérieur de l'hypophyse.

La pathologie permet déjà de soutenir une telle affirmation. En effet, la responsabilité des adénomes éosinophiles, dans le développement d'un gigantisme ou d'une acromégalie est classiquement admise. Plus récemment LEZNOFF (109) a apporté une confirmation à cette notion grâce à la technique des anticorps fluorescents. Cet auteur, prélevant des hypophyses humaines soit dans les 2 heures suivant la mort, soit au cours d'interventions chirurgicales, a montré que les anticorps anti-somatotropines se fixaient électivement au niveau des cellules éosinophiles. Ces constatations ont été faites sur des hypophyses normales et sur des adénomes éosinophiles.

### TAUX D'HORMONE DANS LE SANG

Longtemps mal connu, le taux d'hormone de croissance dans le sang, a suscité de nombreux travaux ces dernières années. Si l'on comprend l'intérêt de telles études tant du point de vue diagnostique que du point de vue pathogénique, on imagine aisément la difficulté des dosages.

- Le tibia-test d'EVANS standardisé par GREENSPAN, n'est pas assez sensible pour doser l'activité du sérum humain.

GEMZELL, a imaginé une technique de concentration sérique pour le sensibiliser, mais on ne peut par cette méthode déceler une activité "somatotropine" chez le sujet normal. Seul le sérum



d'acromégale est capable de modifier l'épaisseur du cartilage tibial du rat (52, 61).

CONTI, SERENO, LUCHETTI et RECCHIA utilisent le "tibio-test", en s'adressant non plus au sérum brut, mais aux fractions  $IV_1$  et  $IV_4$  de COHN. Par cette technique on retrouve une activité inconstante chez les acromégales et les sujets atteints de gigantisme.

Par contre, le sérum de nain hypophysaire n'influence nullement le test (29, 151).

PATRONO et Coll. utilisent la variation du rapport STE-RI (rapport des 17 cétostéroïdes urinaires peu solubles dans l'eau, sur ceux qui le sont facilement). Ce test purement empirique semble entâché des mêmes inconvénients que les précédents et sa spécificité discutable (132, 135).

La méthode imaginée par DAUGHADAY et coll. (34, 35) est déjà beaucoup plus sensible. Elle est basée sur l'incorporation du soufre radio-actif ( $S^{35}$ ), dans le cartilage costal du rat in vitro, sous l'influence d'un facteur de sulfatation (SF) qui varierait parallèlement à l'hormone de croissance ou serait peut être l'hormone elle-même. Ce facteur est stable à  $-20^\circ$  pendant 1 an, à  $+18^\circ$  pendant une semaine (2).

Son taux est pratiquement nul chez les sujets hypophysectomisés (4). Il est élevé chez l'acromégale. ALMQUIST a publié à ce propos 2 observations très démonstratives (5) :

L'activité du facteur de sulfatation est étudiée chez 2 sujets acromégales porteurs d'un adénome éosinophile, avant et après l'ablation de ce dernier. Douze heures après l'intervention on voit décroître nettement l'activité du facteur de sulfatation, alors que les autres fonctions hypophysaires sont conservées.



Le taux du facteur de sulfatation est habituellement abaissé dans l'hypopituitarisme (4). L'injection de 4 mg d'hormone de croissance humaine le ramène à la normale chez 3 nains étudiés (1).

Par contre, la TSH, l'ACTH, les gonadostimulines ne le modifient pas chez 4 malades atteints d'hypopituitarisme (4).

Les méthodes immunologiques ont été développées par READ et BRYAN (144). Leur principe est le suivant :

Les hématies de mouton tannées, ayant fixé l'hormone de croissance à leur surface sont agglutinées en présence d'anticorps anti-hormone humaine. Si l'on fait agir préalablement le sérum à étudier, à concentration convenable sur ces anticorps on peut inhiber l'hémagglutination. Le dosage se fait par comparaison entre l'action inhibitrice du sérum à étudier, et celle de solutions standards.

Toutes les méthodes sont basées sur ce principe. Des différences existent essentiellement dans le mode de préparation de l'antisérum. READ et BRYAN utilisent comme animal réactif le lapin. L'hormone associée à un adjuvant fait d'un mélange d'huile minérale et de lanoline est injectée de façon répétée par voie Intra-veineuse.

Signalons une façon originale d'obtenir des anticorps employée par GARRA et Coll. (57). Ces auteurs utilisent le procédé du granulome immunitaire en introduisant sous la peau d'un lapin 2 sphères en polyéthylène creuses multiperforées. Les anticorps apparaissent dans l'exsudat produit.

La spécificité des anticorps obtenus par la méthode de READ et BRYAN semble satisfaisante. BOUCHER, utilisant la micro-immunoélectrophorèse a montré que le sérum humain donne un précipité linéaire avec l'antisérum, au niveau de la bande des albumines.



Par contre, ce précipité n'est plus observé si l'on utilise du sérum de lapin non immunisé ou préparé simplement avec l'adjuvant (17).

Les résultats obtenus avec les méthodes immunologiques malgré une certaine imprécision sont encourageants. Ils montrent un taux d'hormone abaissé chez l'hypophysectomisé (46, 144), un taux élevé chez l'acromégale (46, 144).

HAYASHIDA et LI (78) ont montré qu'en mettant en présence de l'hormone humaine et de l'antisérum de lapin, on peut déceler une dose de 0,1 microgramme d'hormone grâce au test des arcs de précipitation. Il s'agit là certainement d'une méthode d'avenir, mais dont le risque d'imprécision semble être du même ordre que celui des méthodes d'inhibition de l'hémagglutination (70).

Enfin très récemment UTIGER, PARKER et DAUGHADAY (163) s'inspirant de la méthode du dosage de l'insuline de YALLOW et BERSON, ont mis au point une technique dont le principe est le suivant :

Dans un premier temps, l'hormone de croissance est marquée par l'Iode radioactif ( $I^{131}$ ).

Elle est secondairement mise en présence de l'anticorps correspondant. L'hormone marquée est ensuite déplacée du complexe antigène-anticorps ainsi formé, par l'hormone de croissance à doser. La capacité de déplacement dépend du taux d'hormone ajoutée. Celle-ci est obtenue par concentration du sérum à étudier selon la méthode de GEMZELL.

Cette méthode est capable de déceler 3 à 6 m/Mg d'hormone de croissance. Elle semble assez spécifique. Les auteurs ont trouvé un taux sérique de 0 à 50 Mg/litre chez l'adulte normal. Chez l'acromégale la concentration est de 15 à 250 Mg/litre et



s'abaisse après traitement à des chiffres compris entre 0 et 27 Mg/litre.

### VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU TAUX D'HORMONE CIRCULANTE

La notion qu'il existe aux différents âges de la vie une même concentration en hormone dans l'hypophyse, est déjà très surprenante. Immédiatement la question se pose de savoir si l'on retrouve la même analogie dans le sang.

Pour READ et BRYAN, le taux ne diffère guère chez l'enfant et chez l'adulte.

|               |    |    |   |     |      |            |
|---------------|----|----|---|-----|------|------------|
| Enfant Normal | 75 | <  | > | 600 | Mg/l |            |
| Adulte        | "  | 90 | < | >   | 400  | Mg/l (144) |

ALMQUIST et RUNE, grâce à l'étude du facteur de sulfatation, trouvent un taux nettement abaissé entre 6 mois et 4 ans, une élévation nette entre 8 et 15 ans, un taux identique à 11, 25 et 70 ans (3).

On ne connaît pas les variations liées à la grossesse, mais EHRLICH et RANDLE constatent une élévation de la concentration sanguine en hormone de croissance, dans les jours suivants l'accouchement (46).

### VARIATIONS PATHOLOGIQUES DU TAUX D'HORMONE CIRCULANTE

Tous les auteurs retrouvent une augmentation de la concentration sanguine de l'hormone dans l'acromégalie, quelle que soit la méthode employée.

Seules les méthodes immunologiques et celle préconisée par DAUGHADAY mettent en évidence une diminution de la concentration hormonale dans les cas d'hypopituitarisme.

FRACCARO, GEMZELL et LINDTEN, par leur technique ont



trouvé chez 4 malades atteintes d'agénésie ovarienne, une dose d'hormone de croissance décelable dans le sérum, fait inhabituel chez le sujet normal quand on emploie ce procédé (52).

EHRLICH et RANDLE se sont attachés au problème passionnant du diabète sucré. Ils trouvent un taux anormalement élevé, mais de façon inconstante chez les diabétiques et même chez des sujets prédiabétiques (45).

### DISPARITION DE L'HORMONE DANS LE CORPS

Les données concernant l'hormone humaine sont encore très limitées.

Il semble que des taux appréciables d'hormone persistent dans le plasma plusieurs heures après l'injection (1).

READ et BRYAN, ont montré que l'administration de 4 mg de somatotropine humaine élève la concentration sérique pendant près de 48 heures chez 3 patients atteints d'hypopituitarisme. La voie Intra-veineuse entraîne une élévation plus nette et plus prolongée que la voie intra-musculaire (144).

PARKER, UTIGER et DAUGHADAY (134), grâce à l'hormone marquée par l'Iode radioactif, précisent que la demi-vie de celle-ci est de 27 minutes après injection intra-veineuse et de 110 minutes après injection intra-musculaire.

Ces auteurs utilisant la technique de dosage qu'ils ont mise au point, ont calculé le temps de retour à la normale du taux de l'hormone circulante après injection de somatotropine humaine. Si l'administration est faite par voie veineuse, ce temps est de 3 heures avec une dose de 5 mg et de 5 heures avec une dose de 10 mg. Après injection intra-musculaire, le retour aux chiffres initiaux se fait en une vingtaine d'heures.



Les données fournies par l'expérimentation animale sont plus précises. VAN DYKE, SIMPSON, LI et EVANS ont calculé que la demi -vie de l'hormone de boeuf injectée au rat est de 9 heures (165).

SONENBERG, utilisant l'hormone bovine marquée par l'Iode radio-actif, a montré que celle-ci se fixe au niveau des surrénales, du foie, du thymus, des reins, de la thyroïde ; mais la concentration la plus élevée est retrouvée au niveau du pancréas, même si les cellules Béta ont été détruites préalablement par l'alloxane (154).



ACTIONS CHEZ L'HOMME DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE

---



## EFFETS METABOLIQUES

### METABOLISME AZOTE

L'administration d'hormone de croissance humaine chez le nain hypophysaire entraîne un bilan azoté positif. Elle réduit l'excrétion urinaire d'urée, de créatinine. L'urée et l'azote non protéique sériques s'abaissent dès le 2ème jour (11). L'excrétion foecale azotée semble diminuée (84).

Le minimum de la dose efficace est de 0,2 mg (84).

Le maximum d'effet est obtenu avec 5 mg.

La rétention azotée journalière est environ de 2 à 4 grammes, mais peut atteindre 8 g (84). Après être passée par un sommet entre le 3ème et le 6ème jour de traitement, elle diminue progressivement à partir du 10ème jour pour se stabiliser entre 0,5 g et 1g/jour au bout de 3 semaines (ce qui correspond à la rétention azotée d'un enfant normal) (82, 84). Elle redevient très marquée si le traitement est repris après avoir été interrompu 12 jours (84).

L'effet anabolisant de l'hormone de croissance s'additionne à celui des androgènes (38).

Tous les cas de nanisme hypophysaire étudiés jusqu'alors ont été sensibles à cet effet métabolique.

En dehors de cette indication idéale, il semble bien que l'hormone puisse entraîner une rétention azotée chez le sujet normal, mais à des doses légèrement supérieures (84).

Cependant BECK et Coll. étudiant une série de sujets ne note aucune rétention azotée chez un adulte normal traité (10).



Une constatation identique a été faite au cours d'affections diverses : 4 cas d'acromégalie (118), 1 cas de maigreur (82), un cas d'agénésie ovarienne (82), 4 cas de nanismes primitifs (118).

La notion de moindre sensibilité aux effets métaboliques de l'hormone a été retrouvée chez des sujets présentant un syndrome de Turner, par d'autres auteurs (50, 42).

Ces discordances apparentes, s'expliquent assez facilement chez les acromégales dont l'organisme est en permanence "inondé" d'hormone.

Il en est peut être de même chez les malades présentant une agénésie ovarienne (52).

Quant aux cas de nanisme primitif et à celui de maigreur on peut invoquer un défaut de réceptivité tissulaire ou cellulaire.

#### METABOLISME GLUCIDIQUE

L'action diabétogène de l'hormone de croissance est bien connue chez les carnivores depuis les remarquables travaux de HOUSSAY (90) et de YOUNG (170).

- L'hypophysectomie atténue l'intensité du diabète expérimental. L'injection d'extraits antéhypophysaires rétablit cette intensité. (90)

- L'administration d'extraits de lobe antérieur de l'hypophyse entraîne un diabète transitoire (diabète idiohypophysaire) et si l'hormonothérapie est poursuivie, un diabète définitif par hyalinisation des îlots de Langerhans. Ces effets sont obtenus même chez l'animal qui a subi préalablement une hypophysectomie et une surrénalectomie (170). Les étapes suivantes sont successivement observées :

- augmentation de la résistance à l'insuline ;
- diminution de la tolérance et de l'utilisation du glucose ;
- enfin hyperglycémie avec glycosurie et cétonurie.



LOUBATIERES a montré récemment que les sulfamides hypoglycémisants s'opposent à l'action diabétogène de l'hormone somatotrope de boeuf chez le chien, dans la mesure où le pancréas est respecté (119, 120).

Les effets de l'hormone humaine doivent être répartis en effets immédiats et en effets à long terme.

#### Effets immédiats

Chez le sujet normal et le nain hypophysaire l'hormone injectée par voie intra-musculaire ne modifie pas ou peu le taux de la glycémie ; il n'apparaît ni glycosurie, ni cétonurie.

A l'opposé par voie veineuse, des doses allant de 5 à 8mg, entraînent une discrète hypoglycémie une demi-heure après l'injection, puis une élévation de la glycémie à la quatrième heure, à un niveau supérieur au taux initial (40, 140, 172, 173).

L'hypoglycémie précoce ne dépendrait pas d'une sécrétion d'insuline, car elle est plus importante chez les sujets hypophysectomisés pour un diabète juvénile que chez le sujet normal (40, 137). Cette notion est en accord avec les résultats des travaux de ZAHND et Coll. (172-173). Ces auteurs utilisant la technique de MARTIN, RENOLD et DAGENALS n'ont trouvé aucune variation de l'activité insulinique du sérum à la 30ème et à la 60ème minute, par contre une augmentation significative de celle-ci 4 heures après l'injection.

FRANCKSON, OOMS, BELLENS, BASTENIE, CORVILAIN, LOEB et CONARD, ont essayé de préciser les modalités d'action de l'hormone (54). Ils étudient :

- le pouvoir insulinique du sérum par la méthode de MARTIN et coll. modifiée ;

- la vitesse de captation tissulaire du glucose appréciée par les variations du coefficient d'assimilation glucidique (K) ;



- la quantité d'insuline libérée par le Tolbutamide, en dosant le pouvoir insulinique sérique avant et 20 minutes après l'injection intraveineuse de 10 mg/kg de Tolbutamide.

- Enfin la sensibilité à l'insuline en calculant le coefficient d'assimilation glucidique, après injection de glucose seul, puis en y associant des doses d'insuline croissantes.

L'analyse des résultats obtenus chez 9 sujets (6 normaux, 1 hypophysectomisé, 2 nains hypophysaires), montre que l'hormone humaine entraîne une chute de la vitesse de captation du glucose dès la 5ème heure, une augmentation progressive plus tardive du pouvoir insulinique du sérum ; la quantité d'insuline libérée par le Tolbutamide n'est pas modifiée, enfin, la sensibilité à l'insuline exogène diminue. On retrouve là une certaine analogie avec les travaux expérimentaux.

DITSCHUNEIT, ZIEGLER, PFEIFFER, utilisant le glucose marqué ont montré que l'hormone de croissance humaine augmente in vitro l'effet de l'insuline cristallisée, sur la captation du glucose et son oxydation par le tissu graisseux épидидymaire du rat (39).

Chez le diabétique, la somatotropine élève de façon modérée la glycémie et la glycosurie (87, 81, 137).

L'action la plus importante est observée chez les sujets ayant subi une hypophysectomie pour un diabète juvénile sévère. Des doses faibles, de l'ordre du milligramme dans certains cas, suffisent à déclencher rapidement une augmentation de la glycémie, une glycosurie massive et enfin une poussée sévère d'acido-cétose (40, 87, 95, 122, 137).

L'observation rapportée par PEARSON et coll. (137) est très démonstrative : un malade de 30 ans, atteint d'un diabète sévère est hypophysectomisé. Avant l'intervention l'administration de 5 mg d'hormone pendant 3 jours modifie peu la glycosurie et la cétonurie ; par contre après l'intervention qui avait amélioré



l'état du malade, une injection unique de 1 mg déclenche une poussée d'acidocétose grave.

Des effets aussi spectaculaires ne sont pas retrouvés ou de façon fort inconstante chez les diabétiques de "type adulte" ayant subi une hypophysectomie (40, 137).

D'autre part, l'hypophysectomie à elle seule, n'entraîne pas une telle sensibilité à l'hormone (40). Il faut signaler cependant que IKKOS et LUFT, en injectant des doses fortes (20 mg) ont provoqué en 3 jours chez deux malades hypophysectomisés pour cancer, hyperglycémie, glycosurie et cétonurie ; mais ces patients recevaient conjointement un traitement par la cortisone (93).

Effets à long terme. Chez tous les malades, traités par l'hormone de croissance humaine de façon continue, le taux de la glycémie varie peu ou reste stable. Par contre la répétition des injections entraîne une diminution de la tolérance au glucose. La courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale devient de type "paradiabétique" (9, 10, 11, 42, 83, 85, 92, 166). Cet aspect est retrouvé qu'il s'agisse de sang veineux ou de sang capillaire (10). Un traitement d'une vingtaine de jours est suffisant pour diminuer la tolérance au glucose (83, 85).

#### METABOLISME LIPIDIQUE

L'administration d'hormone de croissance humaine entraîne une chute légère et transitoire du taux plasmatique des acides gras non estérifiés (NEFA), une demi-heure après l'injection et surtout une élévation secondaire très importante de leur concentration à la quatrième heure.

Cet effet est obtenu aussi bien par injection intramusculaire, que par injection intra-veineuse.



Il serait proportionnel à la dose injectée. SCHWARTZ, GERAIN, BLOCH et WARTER (157) donnent les chiffres suivants :

| Doses d'hormone<br>injectées<br>---- | Augmentation du taux des<br>NEFA<br>---- |
|--------------------------------------|------------------------------------------|
| 1 mg                                 | + 0,280 mEq/litre                        |
| 2 mg                                 | + 0,437 mEq/litre                        |
| 4 mg                                 | + 0,820 mEq/litre                        |

L'effet d'une dose unique n'est plus décelable 24 heures après, mais l'administration prolongée d'hormone peut maintenir le taux des NEFA à un niveau élevé (84).

Ces résultats ont été observés tant chez des sujets normaux que chez des sujets présentant un hypopituitarisme.

GORDON étudiant 10 patients obèses, ne trouve pas de modification significative du taux des NEFA après injection de 10mg d'hormone (68).

Par contre HENNEMAN, ne fait pas une telle constatation chez un de ses malades (85).

L'hormone de croissance humaine ne semble pas modifier l'oxydation des acides gras chez les sujets à jeun, comme en témoignent les études de BROWN (20, 21).

Cet auteur après avoir injecté par voie veineuse du palmitate de sodium marqué par du  $C^{14}$ , recueille dans une chambre à ionisation le  $C^{14}O_2$  expiré. L'injection de 4 mg d'hormone pendant 3 jours n'entraîne aucune variation de la production de  $C^{14}O_2$ . Par contre elle abolit l'effet habituel du glucose qui est d'inhiber l'oxydation des acides gras.

Ainsi l'hormone de croissance agirait indirectement sur la combustion des graisses en influant sur l'utilisation préférentielle du glucose.



Différents types de lipides ont été étudiés. HENNEMAN ne note aucune variation du taux des acides gras totaux, des phospholipides, du cholestérol total et estérifié, même après un traitement prolongé chez un malade obèse (82).

PFEIFFER, DITSCHUNEIT, ZIEGLER, BOEHLE et BIEGLER constatent une baisse du taux des lipides totaux de l'ordre de 20 %, après 2 mois de traitement (140).

GERSBERG note une élévation du cholestérol sanguin chez un cirrhotique traité et son retour au taux initial dès l'arrêt du traitement (63-64).

#### METABOLISME DE L'EAU ET DU SODIUM

L'administration d'hormone de croissance humaine réduit la diurèse et augmente le volume des liquides extra-cellulaires (92, 95). Elle entraîne une rétention du sodium, par diminution de l'excrétion urinaire. La natrémie n'est pas modifiée. Cette action est retrouvée chez l'addisonnien (84) et le sujet ayant subi une surrénalectomie bilatérale (16, 38).

Elle est maximum au 3ème - 4ème jour du traitement et diminue lorsque celui-ci est prolongé (84).

#### METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Il est admis de façon générale que l'excrétion urinaire du calcium augmente sous l'influence de l'hormone. Le bilan calcique est positif dans la majorité des observations, grâce à une diminution de l'élimination focale. Cependant, IKKOS, LUFT et GEMZELL constatent une déperdition calcique supérieure aux apports (92).

Pour ESCAMILLA, HUTCHINGS, DEAMER et LI la balance est d'abord négative, puis devient positive si on prolonge le traitement (42, 43).



Le taux de la calcémie semble ne pas varier pour la majorité des auteurs. Une légère augmentation du calcium sanguin est signalée par HANNA, HARRISON, MACINTYRE et FRASER (76).

L'hormone de croissance humaine entraîne une rétention du phosphore, par diminution de l'excrétion urinaire essentiellement (63). Le taux de la phosphorémie n'est pas modifié pour certains (14, 42, 43), augmente après un traitement de durée variable pour d'autres auteurs (11, 63, 82, 84, 140, 142, 143).

On retrouve la même discussion au sujet des phosphatases alcalines dont le taux s'élève dans certaines observations (11, 42, 43, 142, 143) et ne varie pas dans d'autres (14, 82, 84).

L'action de l'hormone sur le métabolisme phosphocalcique semble indépendante, de celle de la parathormone.

GERSHBERG a obtenu une augmentation de la phosphorémie avec diminution de l'excrétion urinaire du phosphore chez un malade présentant une hypoparathyroïdie post-opératoire (63).

#### METABOLISME DU POTASSIUM

L'administration de somatotropine humaine entraîne une rétention très nette de potassium par diminution de l'excrétion urinaire et accessoirement par une modification de l'élimination foecale. La kaliémie est stable.

#### METABOLISME DU MAGNESIUM

Sous traitement l'excrétion foecale diminue (76, 84).

L'élimination urinaire varie peu et inconstamment (76)

Le taux sanguin du magnésium reste inchangé (82) ou diminue légèrement (76).

La balance est irrégulièrement positive (76, 84).



### METABOLITES INTERMEDIAIRES

L'excrétion des corps cétoniques peut augmenter sous l'effet de l'hormone, même en dehors du diabète (85, 92).

HENNEMAN trouve une élévation inconstante des citrates sanguins et urinaires (81, 85). Le même auteur ne note aucune variation des pyruvates, lactates, et alpha cétooglutarates chez 3 nains hypophysaires traités (83).

### METABOLISME DE BASE

Le métabolisme de base, mesuré chez 3 sujets présentant un hypopituitarisme, s'est élevé sous traitement de 20 à 25 % (84).

### VITAMINE C

BECK a observé, une diminution de l'excrétion urinaire de la vitamine C chez ses malades (11).

### EFFETS RENOTROPES

GERSHBERG étudiant 2 malades atteints de néphrite chronique, trouve une élévation nette de la clearance à la créatinine sous l'influence de l'hormone.

CORVILAIN, ABRAMOW et WOLTER notent une augmentation significative de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal, même chez le sujet normal (31).

Enfin la capacité maxima de réabsorption tubulaire du phosphore s'élève sous traitement (31, 63, 64).



## EFFETS HEMATOLOGIQUES

-----

Il existe habituellement une anémie discrète chez les insuffisants hypophysaires. Récemment de GENNES, BRICAIRE, DREYFUS et LEPRAT (36) ont montré grâce à la technique quantitative de l'hématocrite médullaire décrite par MARMONT et FUSCO, que la moelle de ces malades était hypoplasique ; mais on ignore encore la raison exacte de ces faits. Quant aux effets de l'hormone de croissance humaine sur l'hématopoïèse, ils n'ont pas encore été l'objet d'une étude détaillée. RABEN, signale une élévation du taux d'hémoglobine de 86 à 98 pour cent et une augmentation du nombre des globules rouges de 3.900.000 à 4.500.000 par mm<sup>3</sup> chez un de ses malades traité pendant 8 mois. Il convient cependant de remarquer que ce dernier recevait conjointement de la cortisone et surtout de l'extrait thyroïdien (142, 143). GERSHBERG n'a observé aucune modification de l'hématocrite, chez 5 patients qui ont reçu 5 à 10 mg d'hormone pendant 3 à 9 jours (64).

L'expérimentation animale ne permet pas plus de se faire une opinion précise. S'il est admis généralement que l'hypophysectomie entraîne une anémie microcytaire, avec hypoplasie médullaire et plus inconstamment une hyperleucocytose modérée, le rôle de l'hormone somatotrope dans l'hématopoïèse est très diversement apprécié.

Pour FRUHMANN et GORDON, la somatotropine stimule l'érythropoïèse du rat hypophysectomisé. L'anémie persisterait en raison de la dilution plasmatique liée au traitement (56).

LARIZZA et NOTARIS constatent une augmentation du nombre des érythroblastes médullaires (104):



SACHETTI et BIANCHINI, étudiant les effets de l'hormone bovine sur la moelle osseuse humaine in vitro font une constatation identique (147).

ASCHKENASY et DRAY, expérimentant sur l'animal soumis à une inanition protéique, observent une action modérément stimulante avec de faibles doses et une action anémiant à fortes doses (7).

Les notions concernant la lignée leucocytaire sont encore plus discutées.

MEINEKE et CRAFT, pensent que l'hormone somatotrope accroît la leucocytose consécutive à l'hypophysectomie (125).

SHREWSBURY et REINHARDT constatent une augmentation du poids des organes lymphoïdes chez le rat hypophysectomisé puis traité (153).

GIROT étudiant l'action de l'hormone de boeuf chez le singe observe une hyperleucocytose avec polynucléose transitoire, 8 à 10 heures après une injection unique et une augmentation de l'index mitotique de la lignée myéloïde lorsque le traitement est prolongé (66).

LARIZZA et NOTARIS à l'opposé notent une ascension du taux des lymphocytes (104).

Des effets beaucoup plus nets ont été obtenus, mais dans des conditions très spéciales.

CAMPBELL et Coll. obtiennent chez le chien ayant subi une pancréatectomie, une leucocytose massive avec polynucléose neutrophile, dès le lendemain de l'injection (22).

BETZ constate chez le rat irradié à dose léthale, une stimulation de la lignée myéloïde, dans la mesure où l'animal est privé de ses surrénales préalablement (15).



## HORMONE SOMATOTROPE ET CROISSANCE

### ROLE PHYSIOLOGIQUE

Il semble bien que la somatotropine ne joue qu'un rôle mineur dans la croissance normale avant l'âge de 3-4 ans (149).

Pendant la période pré-natale, l'influence de l'hormone de croissance sur le développement somatique du fœtus paraît nulle. Divers arguments plaident en faveur d'une telle affirmation :

- Le nouveau-né acéphale a un corps de poids et de taille normaux (149).
- Expérimentalement, l'hypophysectomie de la mère pendant la gestation ne modifie pas le développement staturo-pondéral du fœtus (162).
- L'administration d'hormone de croissance chez la rate gravide, n'accroît ni la taille, ni le poids des nouveaux-nés, dans la mesure où la date du terme est respectée (162).

Le développement de l'enfant durant les premières années paraît aussi peu influencé par la somatotropine. Les sujets présentant un nanisme hypophysaire ont souvent une croissance normale jusqu'à 3-4 ans (53, 146, 168). ALMQUIST et RUNE, ont montré que le taux du facteur de sulfatation est abaissé avant cet âge (3). DUCHARME et GRUMBACH ont étudié les effets de l'hormone humaine chez 5 prématurés en se basant sur des critères morphologiques : taille, poids, périmètre crânien, longueur du tibia. Ils n'ont constaté aucune différence significative entre les sujets traités et 7 témoins (41).



Enfin expérimentalement, l'hypophysectomie du jeune rat entraîne un arrêt de la croissance net seulement à partir de l'âge de 3 semaines (162).

L'effet maximum de la somatotropine serait observé au moment de la période prépubertaire (149).

### TRAITEMENT DES RETARDS DE CROISSANCE

Le nanisme hypophysaire constitue le test idéal de l'action de l'hormone sur la croissance.

Les résultats obtenus, bien que très fragmentaires, semblent prometteurs. Une analyse en est donnée dans le tableau ci-après. Nous n'y avons pas inclus l'importante statistique de ZISKIND (174) ; cet auteur n'ayant encore présenté qu'un avant-propos très bref, qui sera vraisemblablement la base d'une publication ultérieure.

- Les doses utilisées sont très variables, mais généralement 2 mg d'hormone sont injectés par voie intra-musculaire, soit tous les jours, soit 3 fois par semaine. HENNEMAN (84) recommande une administration quotidienne 2 semaines par mois.

- Les gains de taille obtenus sont eux aussi variables. Ils peuvent atteindre un centimètre par mois. Ils diminueraient au bout de 6 mois de traitement pour HENNEMAN (84).

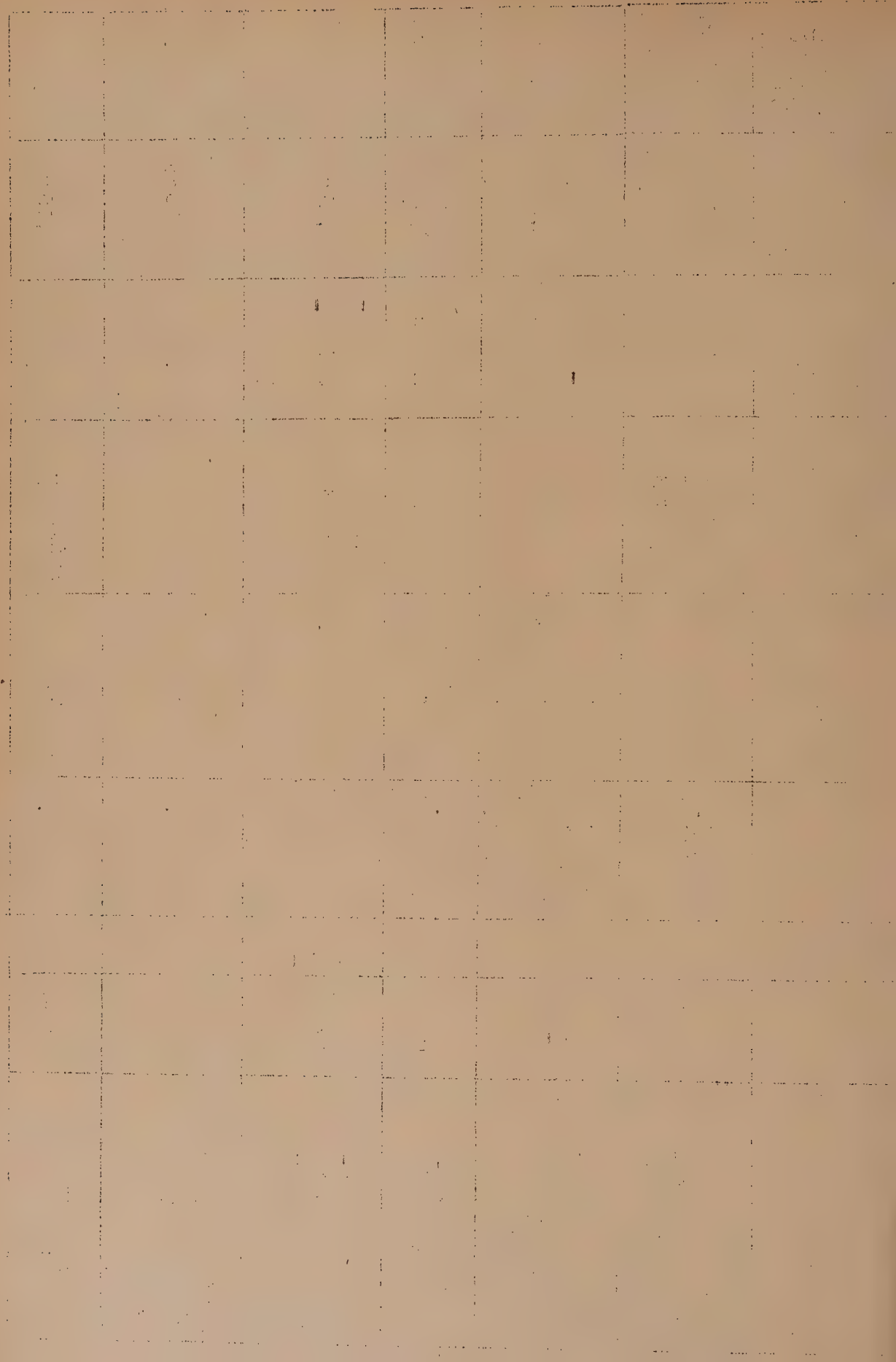
- Le poids augmente parallèlement (11, 84, 43).

- L'âge osseux serait peu modifié (43, 143), mais le manque de recul ne permet pas d'apporter un jugement définitif.

- Il faut remarquer que la plupart des malades traités avaient reçu préalablement de l'extrait thyroïdien ou de la cortisone et que cette thérapeutique fut maintenue pendant l'administration d'hormone de croissance.



| Diagnostic et<br>Référence                                      | Age   | Sexe | Dose de<br>HGH                                          | Durée du<br>Traitement                                         | Traitements<br>associés              | Accrois-<br>sement<br>de la<br>taille | Croissance<br>mensuelle<br>Avant It | Croissance<br>mensuelle<br>Pendant It |
|-----------------------------------------------------------------|-------|------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Nanisme hypophy-<br>saire (craniopharyngiome opéré)<br>(12)     | 17ans | F    | 10mg/j.<br>2mg5/2 j.                                    | 3semaines.<br>8 mois                                           | Cortisone<br>+ Extrait<br>Thyroïdien | 4,7 cm                                | 0,1 cm                              | 0,6 cm                                |
| Nanisme neuro-<br>hypophysaire post-<br>encéphalite<br>(43)     | 11ans | F    | 2mg5/j.<br>5mg /j.<br>2mg5/2 j.<br>5mg /2 j.<br>2mg5/j. | 2 mois<br>2 mois<br>2 mois<br>3 mois<br>3 mois<br>(12<br>mois) | 0                                    | 11 cm                                 | 0,3 cm                              | 0,9 cm                                |
| Nanisme hypo-<br>physaire<br>(53)                               | 15ans | M    | 4mg /j.<br>4mg /3 j.                                    | 2semaines<br>6 " (2<br>mois)                                   | 0                                    | 2 cm                                  | 0,3 cm                              | 1 cm                                  |
| Nanisme hypo-<br>physaire par<br>craniopharyn-<br>giome<br>(84) | 14ans |      | 2mg/ j.                                                 | 9 mois                                                         | Triiodo-<br>Thyronine                | 3,15cm                                | 0,21cm                              | 0,35cm                                |
| Nanisme hypo-<br>physaire par<br>craniopharyn-<br>giome<br>(84) | 13ans |      | 2mg5/j.                                                 | 1 mois                                                         |                                      | 0,50cm                                | 0,13cm                              | 0,50cm                                |
| Nanisme hypo-<br>physaire<br>(84)                               | 27ans |      | 2mg5/j.                                                 | 1 mois                                                         | Triiodo-<br>Thyronine                | 0,50cm                                | 0,15cm                              | 0,50cm                                |



| Diagnostic et<br>Référence                                     | Age   | Sexe | Dose de<br>HGH                                                                  | Durée du<br>Traitement                       | Traitements<br>associés    | Accrois-<br>sement<br>de la<br>taille    | Croissance<br>mensuelle<br>moyenne<br>Avant It. | Croissance<br>mensuelle<br>moyenne<br>Pendant It. |
|----------------------------------------------------------------|-------|------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Nanisme hypo-<br>physaire<br>ou croissance<br>retardée<br>(84) | 9ans  |      | 2mg /j.<br>2sem/mois<br>2mg /j.<br>2mg /j.<br>2sem/mois<br>4mg /j.<br>2sem/mois | 5mois<br>4mois<br>5mois<br>4mois<br>18 mois  | Triiodo-<br>Thyronine<br>" | 5 cm<br>1,8cm<br>0,6cm<br>2,5cm<br>10 cm | 0,25cm                                          | 1 cm<br>0,48cm<br>0,12cm<br>0,62cm                |
| Nanisme hypo-<br>physaire ou<br>croissance<br>retardée<br>(84) | 15ans |      | 2mg /j.<br>2mg /j.<br>2sem/mois<br>0<br>4mg/ j.<br>2sem/mois                    | 7mois<br>5mois<br>5mois<br>7mois<br>19 jours | Hydro-<br>Cortisone        | 2,7cm<br>2,1cm<br>0,5cm<br>2 cm<br>7,3cm | 0,27cm                                          | 0,39cm<br>0,42cm<br>0,10cm<br>0,29cm              |
| Nanisme hypo-<br>physaire (140)                                | 23ans | M    | 2mg5/i.                                                                         | 1mois<br>1/2                                 | 0                          | 1,6cm                                    |                                                 | 1 cm                                              |
| Nanisme hypo-<br>physaire (140)                                | 22ans | M    | "                                                                               | "                                            | 0                          | 2,2cm                                    |                                                 | 1,4 cm                                            |
| Nanisme hypo-<br>phys. (142-143)                               | 17ans | M    | 2mg/<br>3f./sem.                                                                | 16mois                                       | Cortisone<br>+Ext.Thyr.    | 11 cm                                    | 0,10 cm                                         | 0,68cm                                            |
| Nanisme hypo-<br>physaire (152)                                | 4ans  | M    | 2mg/ j.                                                                         | 4mois                                        |                            | 4 cm                                     |                                                 | 1 cm                                              |
| 4 Nanismes hypo-<br>physaires (157)                            | ?     | ?    | 1mg/2j.                                                                         | 6 à 10<br>sem.                               | ?                          | 2 à<br>3,5 cm                            | ?                                               |                                                   |
| Nanisme hypo-<br>physaire (166)                                | 10ans |      | 2mg/<br>3f./sem.                                                                | 12mois                                       |                            | 7 cm                                     | 0,16 cm                                         | 0,58cm                                            |



### HORMONE DE CROISSANCE ET TUMEURS

Les données de l'expérimentation animale (6, 171) pouvaient faire craindre une stimulation des tumeurs par l'hormone somatotrope humaine.

Parmi les malades étudiés, un grand nombre étaient porteurs d'un cranio-pharyngiome.

Dans l'ensemble, il ne semble pas que la somatotropine ait déclenché une poussée évolutive de ces tumeurs. Cependant HENNEMAN signale l'apparition d'une hypertension intra-cranienne d'ailleurs régressive dès l'arrêt du traitement chez 2 de ses malades (84). LIPSETT et BERGENSTAL n'ont constaté aucune modification de l'évolutivité de 2 cancers du sein, au cours d'un traitement associant l'hormone de croissance et l'oestradiol.

### TOXICITE DE L'HORMONE DE CROISSANCE

Il n'a pas été noté d'accident grave au cours des différents traitements entrepris, même lorsqu'ils étaient prolongés. Il a été signalé une perte de l'appétit chez certains malades (84), une symptomatologie associant nervosité, tachycardie et sueurs chez d'autres (92).

BECK rapporte un cas d'anurie, mais il s'agissait d'hormone de singe administrée à très forte dose (80 mg/jour) (9).



## INTER-RELATIONS HORMONALES

- Les relations avec l'insuline, encore bien imprécises ont été envisagées avec le métabolisme des glucides.

- L'administration d'hormone de croissance humaine ne modifie pas l'excrétion des 17 céto-stéroïdes ni celle des 17 hydroxystéroïdes (9, 10, 12, 42, 43, 82, 84, 92). Une élévation des 17 cétostéroïdes a cependant été constatée dans une observation (102).

- Les variations de l'élimination urinaire de l'aldostérone sont par contre plus discutées. BECK et coll. trouvent inconstamment une augmentation de l'aldostéronurie (10,12) Les mêmes auteurs dans une de leur publication (9) reconnaissent avoir employé une hormone impure et ne pas avoir fait une telle constatation avec une préparation mieux purifiée.

L'élimination urinaire de l'aldostérone n'est pas modifiée dans d'autres observations (16, 38) y compris dans celles d'hyperaldostéronisme primaire (16, 38).

LUCIS et WENNING ont étudié in vitro la sécrétion d'aldostérone par la surrénale du rat (121).

L'hormone de croissance humaine n'a aucun effet dans ces conditions. Dans une deuxième série d'expériences, les auteurs injectent de l'hormone de singe à des animaux hypophysectomisés. La surrénale de ces derniers, secondairement prélevée, secrète in vitro une quantité élevée d'aldostérone. Le plasma de ces rats contient une substance qui stimule la sécrétion des surrénales de rats non traités.

Bien que la technique employée paraisse séduisante, on ne peut comparer ces conditions expérimentales avec celles d'un traitement chez l'homme.



On pouvait se poser la question de savoir si la rétention de sodium entraînée par la somatotropine n'était pas obtenue par l'intermédiaire d'une hypersecrétion d'aldostérone. Il n'en est rien ; cet effet est constaté même chez les sujets ayant subi une surrénalectomie bilatérale (16, 38).

#### L'activité thyro-stimulante

appréciée par le dosage de l'Iode protidique et l'étude de la fixation de l'Iode radio-actif, n'est pas modifiée par l'administration d'hormone de croissance (11, 42, 43, 82, 84, 92, 102).

Les inter-relations avec les gonado-stimulines ont été relativement peu étudiées. SHEPARD et Coll. signalent une augmentation du volume des testicules et quelques pénibles érections, apparues au cours du traitement d'un nain hypophysaire de 4 ans (152).

ESCAMILLA et Coll. trouvent une élévation modérée du taux des gonadotrophines urinaires après administration prolongée d'hormone de croissance et un retour aux chiffres initiaux durant la période de contrôle. Ces auteurs se demandent si le dosage n'est pas faussé par un effet direct de l'hormone sur le muscle utérin des souris utilisées (43).

Enfin l'hormone somatotrope humaine aurait une action rappelant celle de la prolactine sur le jabot du pigeon (23, 49).



CONTRIBUTION PERSONNELLE A L'ETUDE DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE

-----



Notre travail s'est limité aux éléments suivants :

- 1- Préparation de l'hormone de croissance.
- 2- Dosage biologique et contrôle chimique.
- 3- Expérimentation clinique chez un nain hypophysaire.
- 4- Recherche d'une action de l'hormone de croissance sur les mitoses des fibroblastes en culture.



## PREPARATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE

-----

L'hormone de croissance humaine a été préparée en suivant approximativement la méthode de LI (110, 113).

### I- COLLECTE ET CONSERVATION DES HYPOPHYSES

226 hypophyses humaines, provenant d'autopsies ont été collectées, avec un délai maximum de 36 heures après la mort. Les cadavres étaient ceux de sujets dont l'âge variait de 12 heures à 89 ans. Les glandes ont été conservées dans l'acétone pendant une durée de 6 mois à 2 semaines, dans un réfrigérateur à +4° d'abord puis dans un congélateur à -15°.

### II- PREPARATION DE LA POUDRE ACETONIQUE

Les hypophyses sont nettoyées des tissus adhérents et les post-hypophyses séparées des anté-hypophyses. Ces dernières sont broyées dans environ 200 ml d'acétone à 0°C dans un broyeur VIR-TIS. Le broyat est agité dans 1800 ml d'acétone fraîchement redistillée, à -10°C, pendant 1 heure environ. Après filtrage sur BUCHNER, lavage à l'acétone fraîche et à l'éther sans peroxyde, la poudre obtenue est tout d'abord séchée dans un dessiccateur sous vide puis conservée à +4° C.

15 g de poudre acétonique sont recueillis.

### III- EXTRACTION ET PRECIPITATION PAR LE SULFATE D'AMMONIUM

La poudre acétonique est agitée pendant 3 heures à 0°C avec 530 ml d'une solution d'hydroxyde de calcium ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ) à pH 10,2. On centrifuge et reprend le résidu par 245 ml de la



même solution. Après agitation pendant 1 heure 30 on centrifuge. Les 2 extraits sont réunis. Volume total : 700 ml.

On refroidit dans un bain de glace à 0°C et on ajoute, tout en agitant, 200 g de sulfate d'ammonium solide. qsp 2 M.

Le pH est ajusté à 7 et après avoir laissé évoluer à 0°C pendant une nuit on centrifuge.

Le résidu (appelé RI) est dialysé et lyophilisé.

Poids du résidu RI = 1.44 g

Le surnageant est utilisé pour l'extraction de la FSH.

#### IV- CHROMATOGRAPHIE SUR AMBERLITE IRC-50

250 ml d'amberlite IRC-50 (XE-97), purifiée selon la méthode de C.H.W. HIRS, W.H. STEIN et S. MOORE (88), sont lavés plusieurs fois avec de l'eau distillée puis avec un tampon à pH 5,1, préparé suivant la formule ci-dessous<sup>(+)</sup> jusqu'à pH 6,5 environ.

La résine est mise en suspension dans le tampon et de l'acide phosphorique concentré est ajouté goutte à goutte jusqu'au voisinage de pH 5,1. La résine est alors versée dans une colonne : 2,7 cm x 35,5 cm. La colonne, placée dans une chambre froide à +4°C, est lavée avec environ 1 litre du tampon jusqu'à ce qu'elle soit équilibrée.

Le résidu R.I. est extrait successivement par 150 ml et 100 ml de tampon à pH 5,1 et les extraits réunis (250 ml) sont introduits sur la colonne.

Débit de la colonne : environ 60 ml/heure

Volume des fractions : 15 ml.

---

<sup>+</sup> Tampon à pH 5,1 suivant CH. LI et H. PAPKOFF (110)

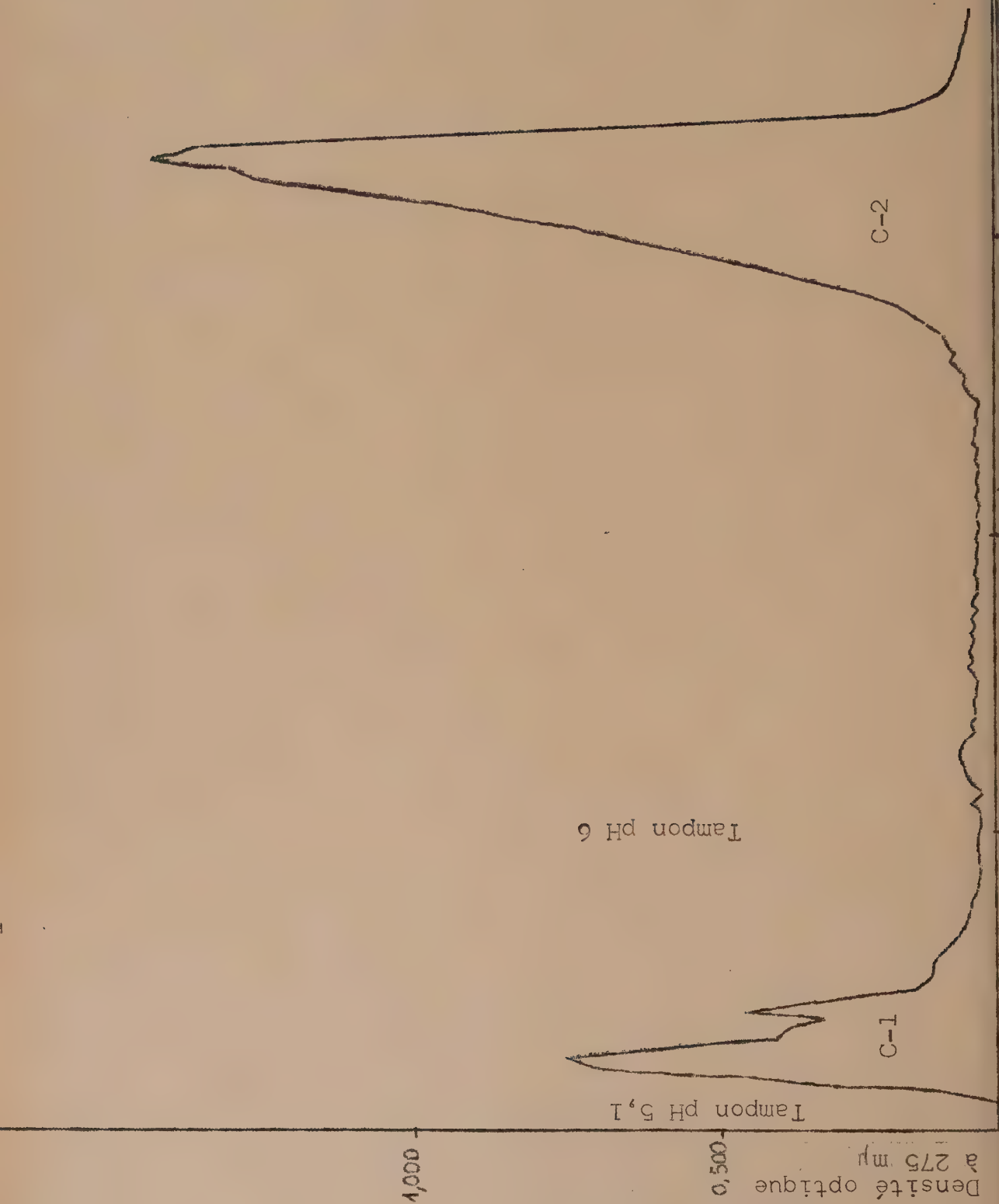
pour 1 litre :  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  : 7,18 g

$\text{Na}^2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  : 0,896 g

$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  : 59,5 g







La colonne est lavée avec le même tampon. Soixante six fractions sont ainsi recueillies, après quoi le tampon à pH 5,1 est remplacé par un tampon à pH 6 dont la composition est la suivante :

$\text{Na H}_2\text{PO}_4, \text{H}_2\text{O}$  : 24,98 g

$\text{Na}_2\text{HPO}_4, 12 \text{H}_2\text{O}$  : 30,43 g

$(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$  : 59,5 g

200 fractions sont recueillies avec le nouveau tampon. La densité optique des fractions est mesurée à 280 m $\mu$  et les résultats sont portés sur le diagramme de la figure en fonction du nombre des fractions. (voir figure ci-contre). L'hormone de croissance est récupérée dans les fractions du 2ème pic.

Les fractions 215-253 sont réunies et l'hormone est précipitée en ajoutant dans la solution du sulfate d'ammonium qsp 2 M. . Après avoir laissé évoluer à 0°C pendant 1 heure on centrifuge. Le résidu est repris par le minimum d'eau, dialysé et lyophilisé. 416 mg d'une préparation appelée : fraction C-2 sont ainsi obtenus.

#### V- PRECIPITATION ISOELECTRIQUE (113)

la fraction C-2 est dissoute dans 207 ml d'eau glacée. On amène le pH à 3 au moyen de 3 ml environ d'HCl 0,1 N et on agite pendant 1 heure. Puis on ajoute, toujours à 0° et en agitant de la soude 0,1 N qsp pH 4,5 ; le précipité formé est éliminé par centrifugation. Le surnageant est ensuite amené à pH 5,5 (NaOH 0,1 N) et on ajoute goutte à goutte en agitant à 0°C une solution d'éthanol à 40 % (en volumes) jusqu'à concentration finale de 20 % en éthanol. On centrifuge, reprend le précipité par l'eau, amène le pH de cette solution à 7 (NaOH 0,1 N) et lyophilise.

127 mg d'hormone de croissance (appelée GH 1) sont ainsi obtenus.



VI- Une deuxième préparation (GH 2) s'est avérée nécessaire. Une méthode identique a été employée. Le rendement a été plus satisfaisant. A partir de 243 hypophyses prélevées dans les mêmes conditions, 18,5 grammes de poudre acétonique ont été recueillis et finalement 245 mg d'hormone de croissance obtenus.



## CONTROLE ET DOSAGE DE L'HORMONE DE CROISSANCE OBTENUE

-----

La préparation obtenue a subi un contrôle chimique et a été dosée biologiquement.

CONTROLE CHIMIQUE (dû à l'obligeance de Monsieur PEDRO de la LLOSA).

Le contrôle chimique de la préparation de l'hormone de croissance a été effectué au moyen du dosage des groupes N-terminaux par la méthode de F. SANGER (148).

0,9 résidu N-terminal de phénylalanine par molécule de P.M. 27 000 a été trouvé.

### DOSAGE BIOLOGIQUE

Le dosage biologique a été effectué selon la méthode d'EVANS (160).

Le 28-4-61. Des rats femelles de race "WISTAR", sont hypophysectomisés à l'âge de 28 jours. Ils reçoivent le même jour 1000 unités d'Extencilline et 1 mg de Cortisone.

Le 11-5-61, soit 13 jours après, 24 rates n'ayant pas pris plus de 12 grammes depuis l'intervention sont choisies et distribuées au hasard en 4 lots de 6 (lots 1 à 4).

17 rates, dont l'hypophysectomie semble réussie, sont réparties en 3 lots. Les lots 5 et 6 serviront au dosage des fractions de récupération, le 7ème lot servira de témoin.

Le 12-5-61, le traitement est entrepris :

- |         |                       |                          |     |                 |
|---------|-----------------------|--------------------------|-----|-----------------|
| - lot 1 | GH <sub>1</sub>       | 5 X/0,5 cc               | I.P | pendant 4 jours |
| - lot 2 | GH <sub>1</sub>       | 15 X/0,5 cc              | I.P | " " "           |
| - lot 3 | Standard <sup>+</sup> | 5 X/0,5 cc               | I.P | " " "           |
| - lot 4 | "                     | <sup>+</sup> 15 X/0,5 cc | I.P | " " "           |
- 

<sup>+</sup>Préparation standard de l'hormone de croissance de boeuf fournie par le "National Institute of Health" (GH-NIH)



|         |                              |              |                     |
|---------|------------------------------|--------------|---------------------|
| - lot 5 | GH <sub>1</sub> récupération | 5 % / 0,5 cc | I.P pendant 4 jours |
| - lot 6 | GH <sub>1</sub> R.I          | 5 % / 0,5 cc | I.P. " " "          |
| - lot 7 | eau physiologique            | 0,5 cc       | I.P. " " "          |

Le 16-6-61, soit 24 heures après la dernière injection, les animaux sont sacrifiés et saignés après anesthésie à l'éther. Les surrénales sont pesées, les tibias droits prélevés, les selles turciques vérifiées à la loupe binoculaire.

Les tibias sont fendus au rasoir et colorés par le nitrate d'argent selon la méthode d'EVANS.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après.

Leur interprétation statistique est plus délicate. Un essai de comparaison de la préparation obtenue (GH-1) avec une préparation standard de l'hormone de croissance de boeuf fournie par le "National Institute of Health" (GH-NIH), par la méthode en quatre points n'est pas possible du fait que la régression linéaire due à la différence des doses (20 et 60 % g) n'est pas statistiquement significative. La seule comparaison réalisable avec les résultats obtenus est celle entre les réponses des 2 lots de 6 rats chacun, ayant reçu respectivement 20 % g de GH-NIH et 20 % g de GH-1. L'analyse de variance (voir tableau ci-après) montre qu'il n'y a aucune différence significative entre les réponses de ces 2 lots ( $F < 0,1$ ). En conséquence, l'activité spécifique chez le rat de la préparation humaine obtenue est comparable à celle de l'hormone de croissance standard.

TABLEAU : Analyse de variance

| Source de variation                         | Degrés de liberté | Somme des carrés | Carré moyen | F     |
|---------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------|-------|
| Différence entre GH.NIH. et GH <sub>1</sub> | 1                 | 17               | 17          | < 0,1 |
| Erreur                                      | 10                | 4035             | 403,5       | -     |
| Totaux                                      | 11                | 4052             |             |       |

$$F \ 5 \% = 4,96$$

$$1 \% = 10,04$$



| LOTS    | TRAIT <sup>t</sup>               | Poids du corps (g) |      |           |              |      | Différence de poids entre l'animal et le sacrifice | Poids des surrénales (mg) | Épaisseur des cartilages en mm | OBSERVATIONS |
|---------|----------------------------------|--------------------|------|-----------|--------------|------|----------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------|
|         |                                  | 27/4               | 2/5  | 11/5 (Tt) | 15/5 (sacr.) |      |                                                    |                           |                                |              |
| I       | GH 1<br>20 $\bar{X}/4$ j<br>     | 47                 | 54,5 | 58        | 56,5         | -1,5 | 6,8                                                | 216,7                     |                                |              |
|         |                                  | 40,5               | 44   | 45        | 43,5         | -1,5 | 5,75                                               | 201,3                     |                                |              |
|         |                                  | 32,5               | 34   | 40,5      | 42,5         | +2   | 6,3                                                | 210                       |                                |              |
|         |                                  | 41                 | 40,5 | 42,5      | 41           | -1,5 | 6                                                  | 218,9                     |                                |              |
|         |                                  | 46                 | 50   | 52        | 54,5         | +2,5 | 6,25                                               | 205,8                     |                                |              |
|         |                                  | 53,5               | 57   | 63        | 63           | 0    | 6,25                                               | 221,1                     |                                |              |
| Moyenne |                                  |                    |      |           |              |      | 6,22                                               | 215,8                     |                                |              |
| II      | GH 1<br>60 $\bar{X}/4$ j<br>     | 41                 | 46   | 49        | 55           | +6   | 8                                                  | 245,3                     |                                |              |
|         |                                  | 42                 | 47   | 49        | 51           | +2   | 7                                                  | 231,1                     |                                |              |
|         |                                  | 49,5               | 56,5 | 56,5      | 53           | +3,5 | 7                                                  | 172,7                     |                                |              |
|         |                                  | 46,5               | 46,5 | 53        | 54,5         | +1,5 | 10,3                                               | 262,9                     |                                |              |
|         |                                  | 50                 | 51   | 58,5      | 59           | +0,5 | 8                                                  | 229,9                     |                                |              |
|         |                                  | 51,5               | 56   | 59        | 59,5         | +0,5 | 7                                                  | 213,4                     |                                |              |
| Moyenne |                                  |                    |      |           |              |      | 7,9                                                | 225,9                     |                                |              |
| III     | Standard<br>20 $\bar{X}/4$ j<br> | 45                 | 52   | 57        | 47,5         | -9,5 | 7,25                                               | 163,9                     | Rat malade                     |              |
|         |                                  | 46                 | 52   | 57        | 58,5         | +1,5 | 6,8                                                | 224,4                     |                                |              |
|         |                                  | 37,5               | 42   | 45,5      | 49,5         | +4   | 7,6                                                | 233,2                     |                                |              |
|         |                                  | 39,5               | 43   | 48,5      | 52           | +3,5 | 6,4                                                | 210,1                     |                                |              |
|         |                                  | 49                 | 51   | 58        | 60           | +2   | 6,75                                               | 215,6                     |                                |              |
|         |                                  | 32                 | 36   | 43        | 48,5         | +5,5 | 6,5                                                | 240,9                     |                                |              |
| Moyenne |                                  |                    |      |           |              |      | 6,88                                               | 214,6                     |                                |              |
| IV      | Standard<br>60 $\bar{X}/4$ j<br> | 49                 | 53   | 55,5      | 58           | +2,5 | 8,5                                                | 231                       |                                |              |
|         |                                  | 46                 | 49,5 | 51        | 51           | 0    | 7,8                                                | 203,5                     |                                |              |
|         |                                  | 46                 | 50   | 56,5      | 58           | +1,5 | 6,4                                                | 237                       |                                |              |
|         |                                  | 38,5               | 39   | 48,5      | 53,5         | +5   | 7,4                                                | 239,8                     |                                |              |
|         |                                  | 39,5               | 42,5 | 47        | 49           | +2   | 5,6                                                | 223,3                     |                                |              |
|         |                                  | 38                 | 40   | 42,5      | 45,5         | +3   | 6                                                  | 207,9                     |                                |              |
| Moyenne |                                  |                    |      |           |              |      | 6,95                                               | 224                       |                                |              |



| LOTS    | TRAIT <sup>t</sup> | Poids du corps (g) |      |         |             | Différ. de poids entre Tt et sacrifice | Poids des surrénales (mg) | Epaisseur des cart. tibiaux en mm | OBSERVATIONS                         |
|---------|--------------------|--------------------|------|---------|-------------|----------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
|         |                    | 27/4               | 2/5  | 11/5 Tt | 15/5 sacr.) |                                        |                           |                                   |                                      |
| V       | GH 1 (Récup.)      | 45,5               | 53   | 54      | 55          | + 1                                    | 5,6                       | 205,7                             | Reliquat hypoph.<br>"                |
|         | 26                 | 36                 | 41   | 48      | 50          | + 2                                    | 13,25                     | 199,1                             |                                      |
|         | 27                 | 54                 | 62   | 68      | 69          | + 1                                    | 8                         | 244,4                             |                                      |
|         | 28                 | 50,5               | 56   | 61,5    | 60,5        | + 1                                    | 5,8                       | 214,5                             |                                      |
|         | 29                 | 36,5               | 44   | 55      | 60,5        | + 5,5                                  | 13,4                      | 232,2                             |                                      |
| Moyenne |                    |                    |      |         |             |                                        | 6,47                      | 221,5                             |                                      |
| VI      | GH 1               | 45                 | 55   | 63      | 58          | - 5                                    | 6,8                       | 226,6                             | Reliquat hypoph.                     |
|         | RI                 | 45                 | 50,5 | 57      | 58          | + 1                                    | 7,5                       | 223,3                             |                                      |
|         | 20                 | 42,5               | 46   | 55,5    | 63          | + 7,5                                  | 8,75                      | 236,5                             |                                      |
|         | 33                 | 50,5               | 56   | 66      | 64,5        | - 1,5                                  | 7                         | 224,4                             |                                      |
|         | 34                 | 53,5               | 55,5 | 63,5    | 65,5        | + 2                                    | 6,8                       | 214,5                             |                                      |
| Moyenne |                    | 40,5               | 44   | 58,5    | 69,5        | + 11                                   | 15,6                      | 232,1                             |                                      |
|         |                    |                    |      |         |             |                                        | 7,26                      | 225,3                             |                                      |
| VII     | Eau                | 33                 | 35,5 | 35      | 38          | + 3                                    | 7,4                       | 242                               | Reliquat hypoph.<br>Reliquat hypoph. |
|         | Physiol.           | 50                 | 56   | 63      | 62,5        | - 0,5                                  | 6,8                       | 173,8                             |                                      |
|         | 4 j.               | 49,5               | 54,5 | 57      | 60          | + 3                                    | 8,4                       | 184,8                             |                                      |
|         |                    | 48                 | 51   | 64      | 73          | + 9                                    | 13,6                      | 233,2                             |                                      |
|         |                    | 43                 | 46   | 50      | 51,5        | + 1,5                                  | 5                         | 152,9                             |                                      |
| Moyenne |                    | 37,5               | 40,5 | 42,5    | 46          | + 3,5                                  | 7,5                       | 177,1                             |                                      |
|         |                    |                    |      |         |             |                                        | 6,92                      | 172,1                             |                                      |



## EXPERIMENTATION CLINIQUE

-----

L'expérimentation clinique a été réalisée chez un nain hypophysaire de 17 ans - 6 mois.

Elle peut se diviser en quatre parties :

- 1- Exploration clinique et para-clinique du malade.
- 2- Etude des effets métaboliques de l'hormone.
- 3- Etude des effets hématologiques.
- 4- Etude des modifications morphologiques sous traitement.



## O B S E R V A T I O N

DOM... Roman est né le 26-4-1944 au terme d'une grossesse normale, à la suite d'un accouchement sans aucun incident.

Le poids de naissance était de 3 Kg 300.

La taille aurait été normale mais nous ne possédons pas de donnée chiffrée.

Les parents sont en parfaite santé. Le père mesure 175 cm, la mère 142 cm. Roman a 2 frères. L'un son aîné d'un an mesure 177 cm, l'autre âgé de 15 ans, 168 cm. Les grands-parents sont de taille normale. Seul, le grand-père maternel est un peu petit (152 cm).

Elevé d'abord au sein, à partir du 6ème mois, Roman reçoit une alimentation variée. Il ne présente aucune maladie dans son enfance si ce n'est une coqueluche non compliquée.

La croissance semble avoir été normale, les premières années. Sa mère ne s'aperçoit du retard statural qu'à l'âge de 7 ans. L'enfant mesure alors 108 cm (-12 % selon les abaques de R. SCHOLLER).

A 10 ans l'enfant mesure 119 cm (soit -11 % selon les abaques de R. SCHOLLER).

Depuis la croissance a été régulière mais lente (environ 1 cm par an) pour atteindre à l'âge de 17 ans 6 mois, le chiffre de 130 cm.

Roman est hospitalisé en Septembre 1961.

Agé de 17 ans 6 mois, il mesure 130 cm et pèse 30 kg. Le retard statural est frappant et peut être évalué selon les abaques de R. SCHOLLER à -22 %.

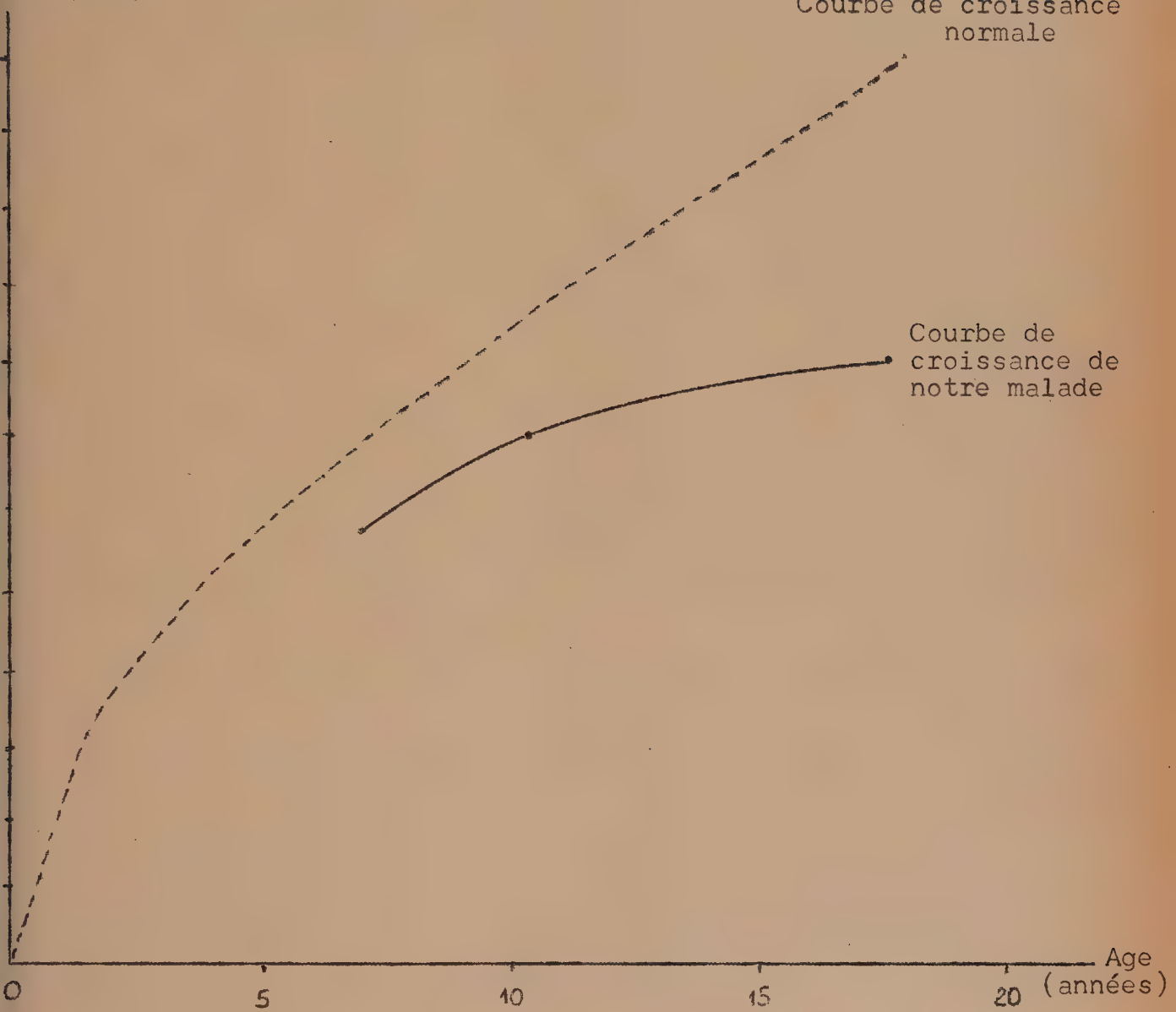
L'aspect général est celui d'un nanisme harmonieux. La face est arrondie, les joues replètes, le maxillaire inférieur peu développé. La peau est fine, le teint jaunet, le front et le cou sont sillonnés de fines rides, donnant à cet adolescent à la fois un aspect infantile et vieillot.

Les mains et les pieds sont petits, potelés.

Les mensurations confirment le caractère harmonieux de ce nanisme :



lle (cms)



Courbe de croissance normale

Courbe de croissance de notre malade

Age

(années)



- Tour de crâne : 55 cm
- Périmètre thoracique : 71 cm
- Envergure : 128 cm
- Rapport  $\frac{\text{segment inférieur}}{\text{segment supérieur}} = 1,03.$

Il n'existe aucun signe de puberté. La voix est celle d'un enfant, il n'y a ni poils pubiens, ni poils axillaires, la verge est petite, les testicules de la taille d'un noyau de cerise.

L'intelligence est normale. Roman poursuit ses études secondaires. Le quotient intellectuel est de 105 % au test de Terman. On note chez lui cependant un certain puérilisme. Il joue volontiers, et essentiellement avec des enfants plus jeunes que lui.

Le reste de l'examen somato-viscéral est normal. On ne retrouve pas de cardiopathie, le foie et la rate sont de volume normal ; les reins ne sont pas perçus, l'examen neurologique ne montre aucune anomalie, en particulier pas d'hémianopsie.

Les dents sont bien implantées, mais il persiste encore 4 dents de la 1ère denture.

Le retard osseux est manifeste.

Les points d'ossification suivants sont absents : olécrâne, épicondyle, pisiforme, petit trochanter, tubérosité antérieure du tibia. L'âge osseux peut donc être évalué selon les tables de WILKINS à 9 ans environ.

Au terme de ce bilan, l'origine hypophysaire du nanisme paraît probable.

Tout élément pouvant faire penser à un processus tumoral est éliminé :

- Le champ visuel et l'examen du fond d'oeil sont normaux.
- La selle turcique a une forme et une taille habituelles.
- Il n'existe pas de calcifications supra-sellaires.
- L'électroencéphalogramme montre un tracé normal.

Les différentes stimulines hypophysaires sont explorées :

a- Hormone de croissance :

- Phosphorémie : 38 mg
- Dosage semi-quantitatif de l'hormone somatotrope circulante selon la méthode de READ modifiée par SZEKY<sup>+</sup> : concentration nettement abaissée.

-----  
+ dû à l'obligeance du Dr PRADER (ZURICH)



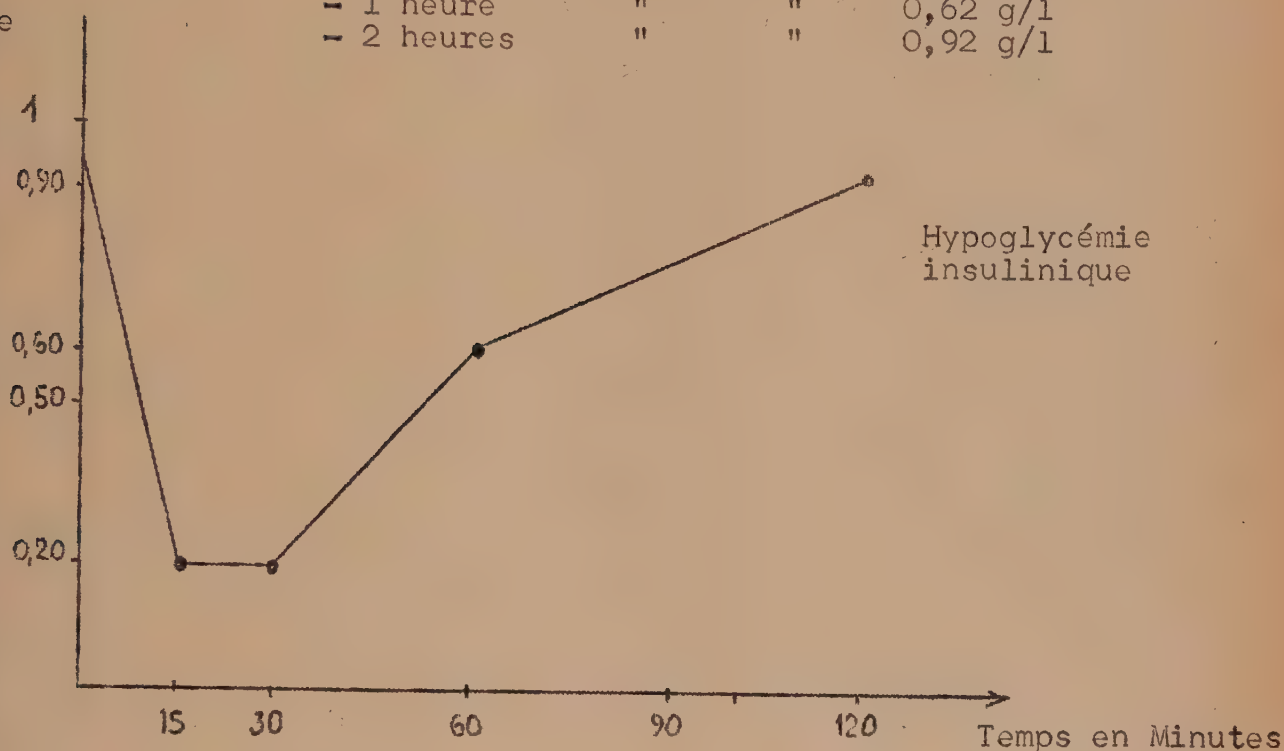
b- Corticotrophine :

- glycémie à jeun : 0,92 g/litre

- hypoglycémie insulinique (1/20 d'unité/kg poids/ en IV)  
(1/20 d'unité/kg poids/ en I.V.)

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| - glycémie à jeun            | 0,92 g/ l |
| - 1/4 d'heure après insuline | 0,20 g/l  |
| - 1/2 heure                  | " "       |
| - 1 heure                    | " "       |
| - 2 heures                   | " "       |

mie  
l



Les troubles du métabolisme hydrique sont bien mis en évidence par une épreuve de VOLHART.



EPREUVE DE VOLHART AVANT A.C.T.H.

Eau absorbée : 0,600 litre à 8 h.

| <u>Horaire</u> | <u>Volume urinaire (ml)</u> | <u>Densité urinaire</u> |
|----------------|-----------------------------|-------------------------|
| 8 h 30         | 41 (                        | 1026                    |
| 9 h            | 12 (                        | 1028                    |
| 9 h 30         | 9 (                         | 1029                    |
| 10 h           | 7 (                         | <u>1031</u>             |
| 10 h 30        | 6 ( 94 ml                   | 1031                    |
| 11 h           | 7 (                         | 1031                    |
| 11 h 30        | 4 (                         | 1028                    |
| 12 h           | 8 (                         | 1028                    |
| 14 h           | 47                          | 1028                    |
| 16 h           | 68                          | 1026                    |
| 18 h           | 108                         | 1018                    |
| 20 h           | 190                         | 1013                    |
| 22 h           | 173                         | <u>1005</u>             |
| 24 h           | 70                          | 1013                    |
| 2 h            | 60                          | 1024                    |
| 4 h            | 50                          | 1024                    |
| 6 h            | 56                          | 1023                    |
| 8 h            | 75                          | 1018                    |

L'opsiurie et la permanence des densités urinaires élevées est parfaitement corrigée après injection I.M. quotidienne, pendant 5 jours de 80 unités d'ACTH retard (endopancrine).



EPREUVE DE VOLHART APRES A.C.T.H.

Eau absorbée : 0,600 litre.

| <u>Horaire</u> | <u>Volume urinaire</u> | <u>Densité urinaire</u> |
|----------------|------------------------|-------------------------|
| 8 h 30         | 148 (                  | 1004                    |
| 9 h            | 182 (                  | <u>1002</u>             |
| 9 h 30         | 144 (                  | 1003                    |
| 10 h           | 71 (                   | 1006                    |
| 10 h 30        | 12 ( 576 ml            | 1014                    |
| 11 h           | 7 (                    | 1018                    |
| 11 h 30        | 7 (                    | 1027                    |
| 12 h           | 5 (                    | 1020                    |
| 14 h           | 36                     | 1015                    |
| 16 h           | 55                     | 1025                    |
| 18 h           | 39                     | 1028                    |
| 20 h           | 40                     | 1027                    |
| 22 h           | 67                     | <u>1030</u>             |
| 24 h           | 30                     | 1029                    |
| 2 h            | 55                     | 1023                    |
| 4 h            | 41                     | 1025                    |
| 6 h            | 40                     | 1025                    |
| 8 h            | 43                     | 1029                    |





Créatinine en g

17 céstéroïdes  
en mg

17 hydroxystéroïdes  
en mg  
(PORTER et SILBER)

Corticoïdes plasmatiques (en ~~4~~ g %)  
(Méthode de DEMOOR)

EPREUVES AU METOPIRON ET A L'A.C.T.H.

(Dosages effectués par le Laboratoire du Pr JAYLE)

L'élimination des stéroïdes urinaires est très faible, elle n'est pratiquement pas influencée par l'épreuve au SU-4885 (métopiron), par contre elle s'élève nettement sous A.C.T.H. Le taux des corticoïdes plasmatiques suit une évolution parallèle (voir tableau ci-contre).

c- Gonadostimulines :

FSH < 3 unités souris

(Laboratoire du Pr JAYLE)

d- Thyréostimulines :

L'exploration en a été réalisée par le dosage de l'Iode protidique et par l'étude de la fixation de l'Iode radio-actif ( $I_{131}$ ) avant et après injection de TSH (Injection I.M. de 100 unités/24 heures pendant 5 jours de thyréostimuline endopancrine lyophilisée).

| Iode Protidique    | Avant TSH<br>7 % | Après TSH<br>5,25 % |
|--------------------|------------------|---------------------|
| Fixation $I_{131}$ |                  |                     |
| 2ème heure         | 15 %             | 8 %                 |
| 4ème "             | 22 %             | 19 %                |
| 6ème "             | 27 %             | 30 %                |
| 24ème "            | 36 %             | 33 %                |
| 3ème jour          | 45 %             |                     |
| 4ème jour          | 35 %             |                     |
| Scintigraphie      | Normale          | Identique           |



e- Divers examens complètent ces explorations.

Numération formule sanguine :

Hématies 3.630.000

Valeur globulaire 1,08

Leucocytes 5.200

dont Polynucléaires Neutrophiles 42 %

" Eosinophiles 5 %

Lymphocytes 49 %

Monocytes 4 %

Dosage d'urée sanguine 0,25 g/litre

" des Protides totaux 70 g/litre

" du cholestérol sanguin 3,15 g/litre

" du calcium sanguin 90 mg/litre

" des phosphatases alcalines 7 U.K.A.

Enfin une chromatographie des acides aminés urinaires, révèle une amino-acidurie normale.



En résumé : il s'agit d'un adolescent de 17 ans 6 mois présentant un retard de croissance important (-22 % selon les abaques de SCHOLLER).

Le faciès, le caractère harmonieux du nanisme, l'âge osseux identique à l'âge statural (9 ans), l'absence de puberté, l'intelligence normale sont autant d'arguments évoquant un nanisme hypophysaire. Aucun signe n'évoque un processus tumoral. Les explorations biologiques viennent étayer le diagnostic d'hypopituitarisme

- La concentration sanguine en hormone de croissance est nettement diminuée.

- La sécrétion d'A.C.T.H. est nettement diminuée, comme en témoignent :

- . l'hypersensibilité à l'insuline ;
- . l'opsiurie ;
- . le taux abaissé des corticoïdes circulants ;
- . l'élimination très basse des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes ;
- . la correction de ces trois derniers troubles par l'ACTH ;
- . l'absence de stimulation par l'épreuve au métopiron.

- Le taux de FSH est nul ( $< 3$  U.S.)

Deux éléments manquent dans ce tableau d'hypopituitarisme.

- L'absence d'hypophosphorémie ne nous gêne guère. L'inconstance de ce signe classique est bien admise actuellement.

- Par contre, l'absence de déficit thyroïdien peut paraître plus choquante. Cliniquement aucun signe n'évoque l'hypothyroïdie si ce n'est la persistance de dents de la première denture. Biologiquement le fonctionnement thyroïdien semble normal, surtout il n'est pas stimulé par l'injection de TSH. En fait cette dissociation ne doit nullement surprendre, l'insuffisance en thyroïdostimuline étant fort inconstante dans le nanisme hypophysaire (146, 158, 168).



## ETUDE DES EFFETS METABOLIQUES

-----

Cette étude peut se diviser en plusieurs parties :

1- Bilans de l'azote, du sodium, du potassium, du calcium, du cuivre et de l'eau avant traitement et pendant celui-ci.

2- Variations du taux sanguin :

- a- du glucose
- b- des acides gras non estérifiés
- c- du calcium, du phosphore et des phosphatases
- d- de la caeruloplasmine et du cuivre
- e- de l'haptoglobine.



## I- BILANS METABOLIQUES

Ils ont été réalisés durant deux périodes de 5 jours. Pendant la première aucun traitement n'était institué. Au cours de la seconde le malade recevait quotidiennement une injection intra-musculaire de 5 mg d'hormone de croissance ( $\text{GH}_1$ ), dilués dans 1 ml de sérum physiologique.

### Ingesta (voir tableau)

Les apports quotidiens étaient constitués par :

a- Une bouillie soigneusement homogénéisée et ainsi composée:

- lait entier                    500 ml
- pommes de terre            300 g
- viande de boeuf            200 g
- beurre                        30 g

b- Deux bananes régulièrement pesées.

c- Une quantité d'eau d'EVIAN, dont le volume était relativement stable.

Le pouvoir calorique du régime institué était d'environ 1450 calories. L'équilibre des différents constituants de base était respecté (protides : 65 g, lipides : 60 g, glucides 150 g).

Le métabolisme avait été stabilisé par l'administration d'un régime identique durant les 48 heures précédant la période des dosages.

Chaque jour un échantillon de la bouillie était prélevé, le restant étant donné intégralement à l'enfant, en 3 prises journalières. Les différents échantillons de chaque période de 5 jours ont été mélangés proportionnellement à l'apport quotidien, et ont été utilisés pour les dosages. Dans le même but une banane et une bouteille d'EAU ont été remis au laboratoire.



| Période     | Régime<br>en g | Banane<br>en g | Eau Evian<br>en ml | Urines<br>en ml | Selles<br>en g |
|-------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------|----------------|
| 1 j         | 1010           | 250            | 360                | 1100            | 72             |
| Avant 2 "   | 920            | 310            | 440                | 920             | 42             |
| H G H 3 "   | 990            | 300            | 430                | 760             | 35             |
| 4 "         | 1010           | 270            | 470                | 820             | 35             |
| 5 "         | 1010           | 250            | 470                | 720             | 66             |
| Total       | 4940           | 1380           | 2170               | 4520            | 250            |
| 6 "         | 1000           | 250            | 490                | 680             | 42             |
| Pendant 7 " | 990            | 280            | 420                | 700             | 54             |
| H G H 8 "   | 1000           | 310            | 450                | 750             | 53             |
| 9 "         | 1020           | 260            | 470                | 720             | 43             |
| 10 "        | 1010           | 260            | 580                | 500             | 34             |
| Total       | 5020           | 1360           | 3350               | 3350            | 226            |

TABEAU : Importance des ingesta et excreta durant l'expérimentation.



### Excréta

Les urines et les selles ont été recueillies chaque jour. Le marquage de ces dernières a été réalisé alternativement par le carmin et le charbon.

Une fraction des urines proportionnelle à l'élimination était prélevée quotidiennement et les différentes fractions de chaque période de 5 jours, après avoir été mélangées ont été utilisées pour les dosages. Il a été procédé de même avec les selles après leur homogénéisation.

### Dosages

Les dosages ont été effectués selon les méthodes suivantes :

- azote : distillation dans l'appareil de PREGL après minéralisation selon KJELDAHL en Matras de 30 ml ;
- sodium et potassium : photomètre de flamme après minéralisation sulfo-nitrique en Matras de KJELDAHL de 30 ml ;
- calcium : technique originale après minéralisation en creuset de silice au four à moufle (95 °C) ;
- cuivre : méthode de H. JEROME après minéralisation sulfo-nitro-perchlorique (95b).

Tous les dosages ont été faits en double pour l'azote, le sodium, le potassium, le cuivre et en triple pour le calcium.

### Résultats

Les résultats sont exprimés dans les tableaux qui suivent. Leur lecture montre que l'hormone de croissance employée entraîne une rétention azotée très nette. Sous son action le bilan du sodium et du potassium deviennent positifs, essentiellement par diminution des éliminations urinaires.

Il faut toutefois reconnaître que les apports de sodium ont été moindres durant la 2ème période. La calciurie augmente pen-



dant le traitement, alors que l'élimination foccale diminue, le bilan étant peu modifié. Le taux du cuivre éliminé par les selles s'élève discrètement, entraînant une balance légèrement négative.

Quant au métabolisme de l'eau, à première vue on observe une réduction de la diurèse, cependant il faut remarquer que celle-ci commence déjà avant l'administration d'hormone.

D'autre part le bilan ne tient pas compte, ni des variations de la teneur en eau des constituants du régime, ni des modifications possibles de la production d'eau endogène, liées aux autres propriétés métaboliques de la somatotropine.



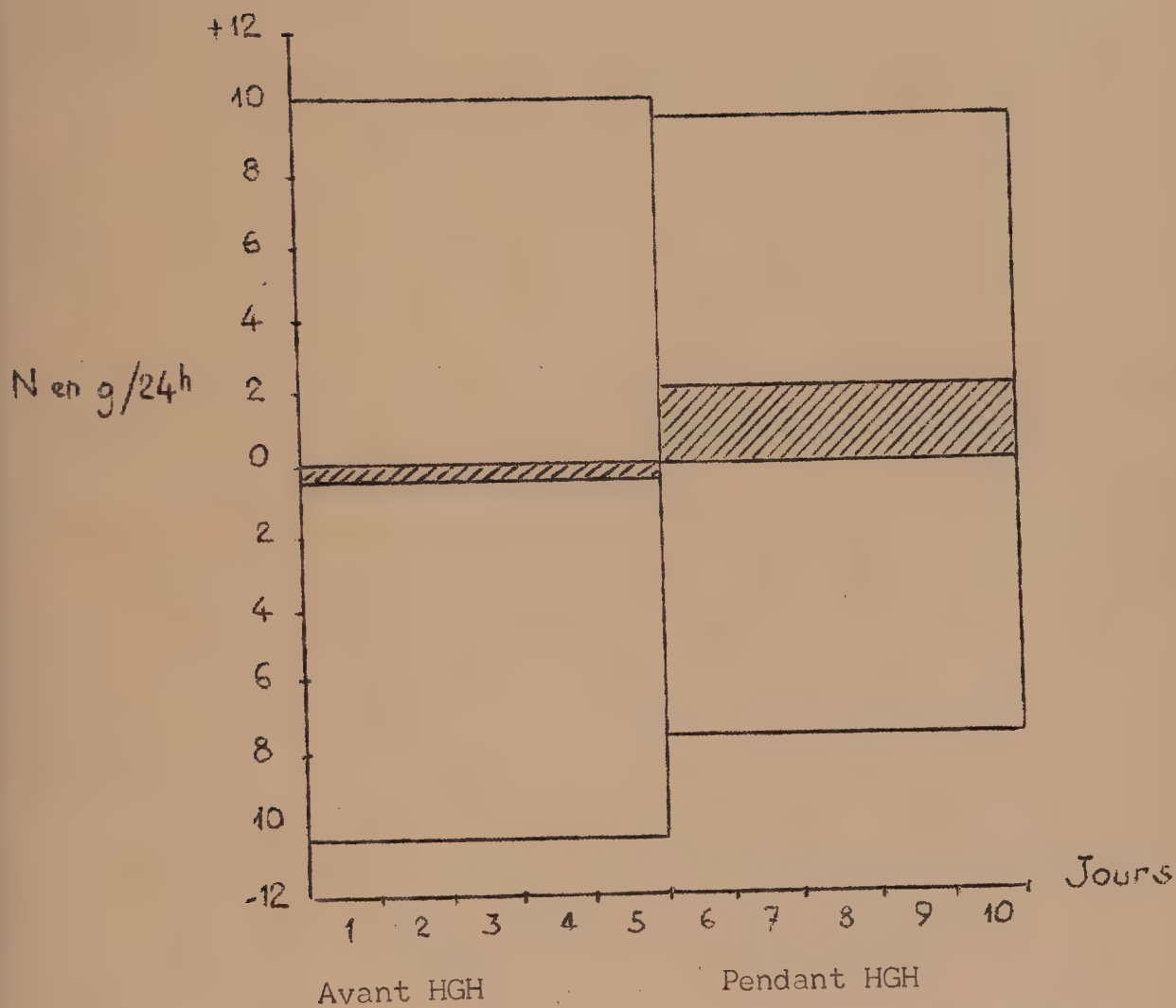


| Eléments | ENTREES (5 jours) |        |           |        | SORTIES (5 jours) |        |        | BILAN         |                 |
|----------|-------------------|--------|-----------|--------|-------------------|--------|--------|---------------|-----------------|
|          | Bouillie          | Banane | Eau Evian | Total  | Urines            | Selles | Total  | Total 5 jours | Quotidien moyen |
| N en g   | 47,67             | 2,42   | 0,01      | 50,10  | 49,58             | 2,76   | 52,34  | - 2,24        | - 0,448         |
| Cu en mg | 3,41              | 1,67   | 0         | 5,08   | 0,05              | 5,00   | 5,05   | + 0,03        | + 0,006         |
| Ca en g  | 3,564             | 0,149  | 0,96      | 3,809  | 0,795             | 2,638  | 3,433  | + 0,376       | + 0,0752        |
| Na en g  | 2,233             | 0,006  | 0,012     | 2,251  | 2,443             | 0,001  | 2,444  | - 0,193       | - 0,0386        |
| K en g   | 10,621            | 4,090  | 0,002     | 14,113 | 16,611            | 0,663  | 17,274 | - 2,561       | - 0,5122        |

TABLEAU : Termes des bilans avant administration de H G H

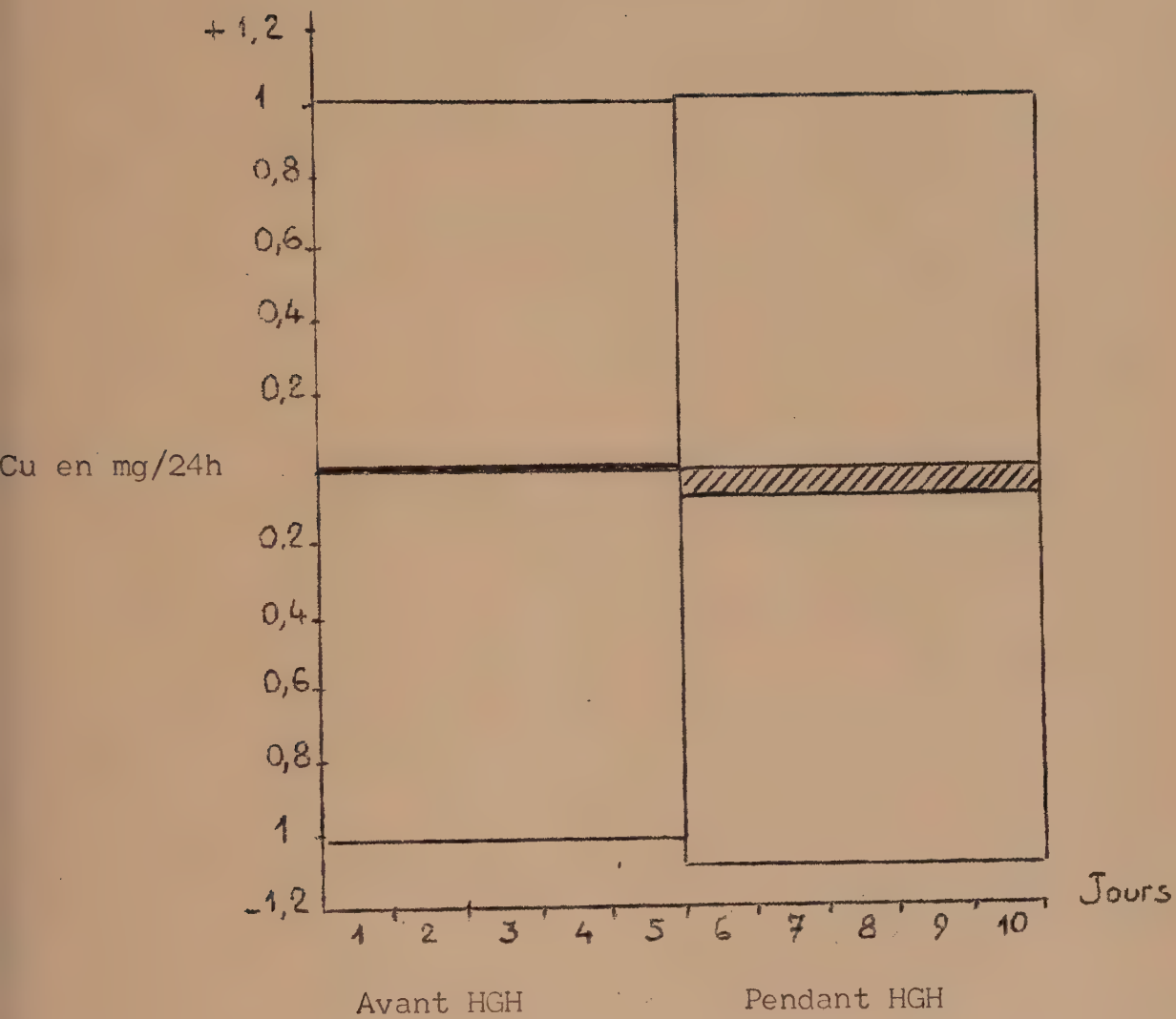
| Eléments | ENTREES (5 jours) |        |           |        | SORTIES (5 jours) |        |        | BILAN         |                 |
|----------|-------------------|--------|-----------|--------|-------------------|--------|--------|---------------|-----------------|
|          | Bouillie          | Banane | Eau Evian | Total  | Urines            | Selles | Total  | Total 5 jours | Quotidien moyen |
| N en g   | 45,23             | 2,38   | 0,01      | 47,62  | 36,28             | 2,14   | 38,42  | + 9,20        | + 1,840         |
| Cu en mg | 3,46              | 1,64   | 0         | 5,10   | 0,05              | 5,42   | 5,47   | - 0,37        | - 0,074         |
| Ca en g  | 3,192             | 0,147  | 0,107     | 3,446  | 1,015             | 2,116  | 3,131  | + 0,315       | + 0,0630        |
| Na en g  | 1,116             | 0,006  | 0,013     | 1,135  | 0,054             | 0      | 0,054  | + 1,081       | + 0,2162        |
| K en g   | 10,607            | 4,031  | 0,002     | 14,640 | 11,722            | 0,588  | 12,310 | + 2,330       | + 0,4660        |

TABLEAU : Termes des bilans pendant administration de H G H



Bilan quotidien moyen  
de l'azote total.





Bilan quotidien moyen du cuivre.

1. The first part of the report is a general introduction to the subject.

2. The second part of the report is a detailed description of the methods used.

3. The third part of the report is a discussion of the results obtained.

4. The fourth part of the report is a conclusion and a list of references.

5. The fifth part of the report is a list of the names of the authors.

6. The sixth part of the report is a list of the names of the institutions.

7. The seventh part of the report is a list of the names of the sponsors.

8. The eighth part of the report is a list of the names of the reviewers.

9. The ninth part of the report is a list of the names of the printers.

10. The tenth part of the report is a list of the names of the distributors.

11. The eleventh part of the report is a list of the names of the publishers.

12. The twelfth part of the report is a list of the names of the subscribers.

13. The thirteenth part of the report is a list of the names of the agents.

14. The fourteenth part of the report is a list of the names of the dealers.

15. The fifteenth part of the report is a list of the names of the retailers.

16. The sixteenth part of the report is a list of the names of the wholesalers.

17. The seventeenth part of the report is a list of the names of the manufacturers.

18. The eighteenth part of the report is a list of the names of the suppliers.

19. The nineteenth part of the report is a list of the names of the customers.

20. The twentieth part of the report is a list of the names of the end users.

21. The twenty-first part of the report is a list of the names of the stakeholders.

22. The twenty-second part of the report is a list of the names of the interested parties.

23. The twenty-third part of the report is a list of the names of the affected parties.

24. The twenty-fourth part of the report is a list of the names of the concerned parties.

25. The twenty-fifth part of the report is a list of the names of the relevant parties.

26. The twenty-sixth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

27. The twenty-seventh part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

28. The twenty-eighth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

29. The twenty-ninth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

30. The thirtieth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

31. The thirty-first part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

32. The thirty-second part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

33. The thirty-third part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

34. The thirty-fourth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

35. The thirty-fifth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

36. The thirty-sixth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

37. The thirty-seventh part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

38. The thirty-eighth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

39. The thirty-ninth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

40. The fortieth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

41. The forty-first part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

42. The forty-second part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

43. The forty-third part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

44. The forty-fourth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

45. The forty-fifth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

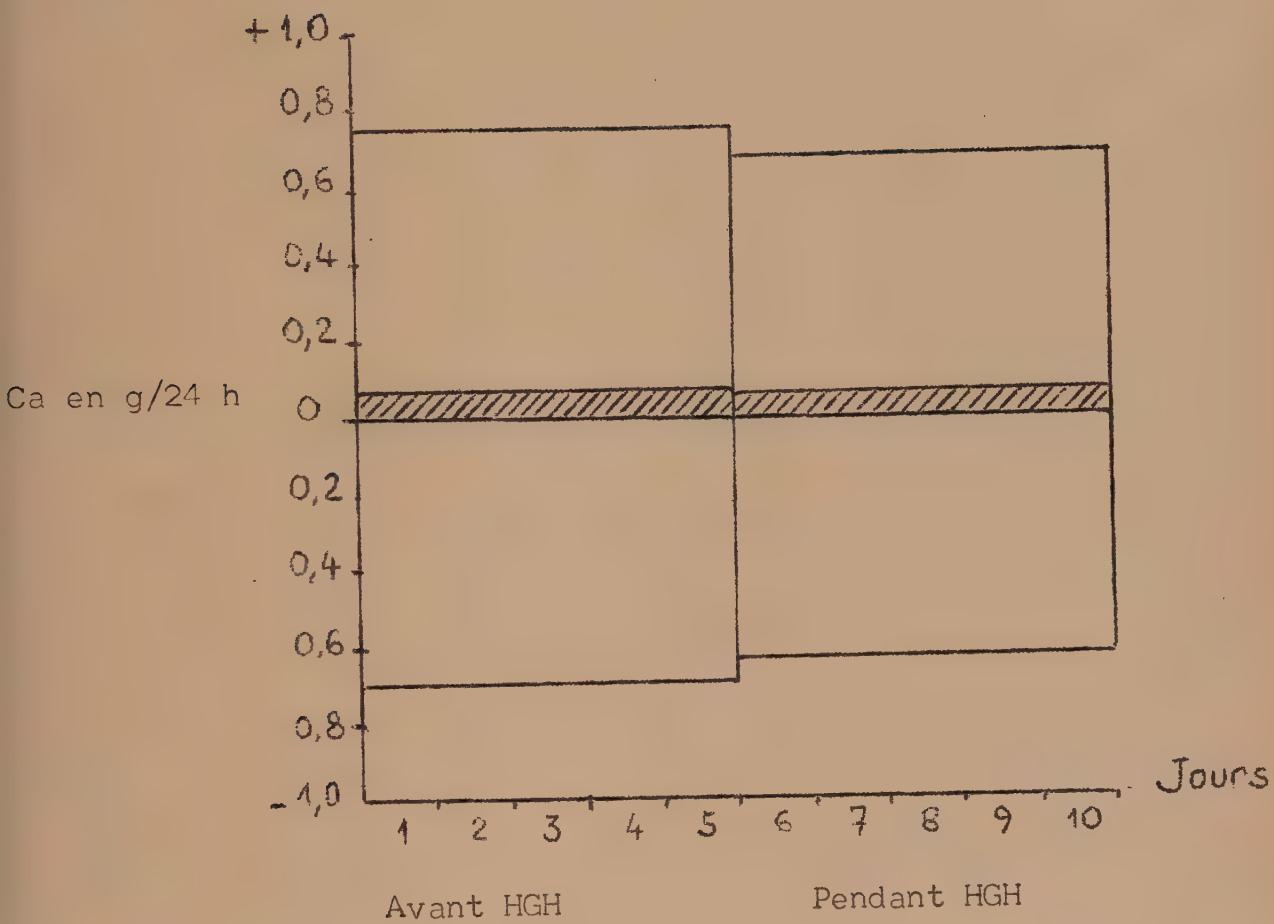
46. The forty-sixth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

47. The forty-seventh part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

48. The forty-eighth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

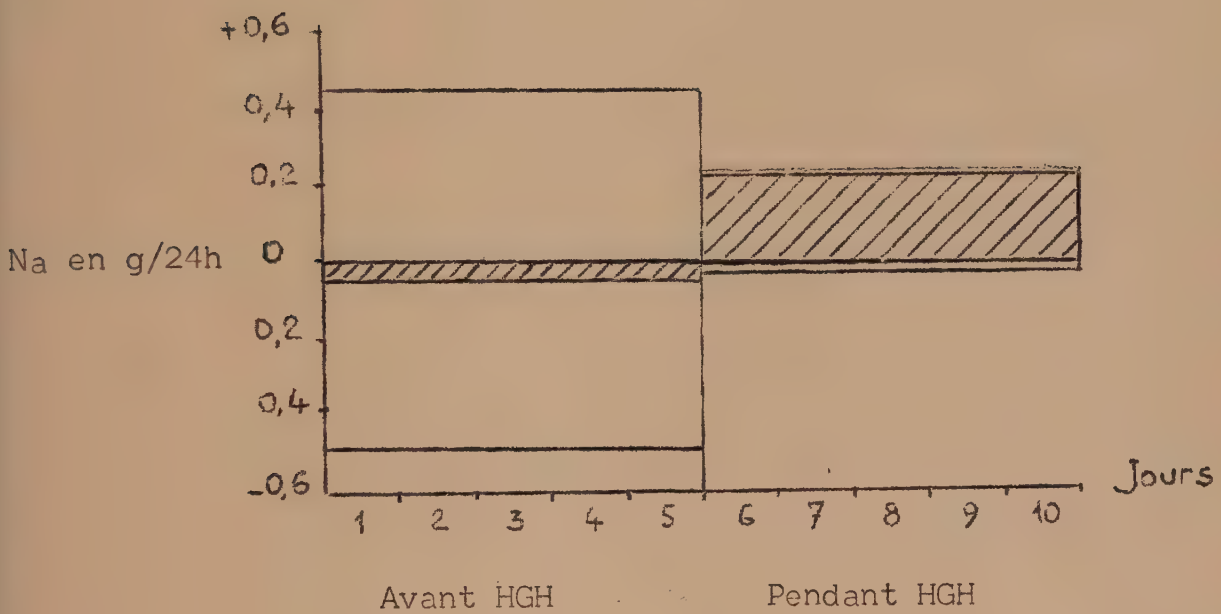
49. The forty-ninth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

50. The fiftieth part of the report is a list of the names of the pertinent parties.

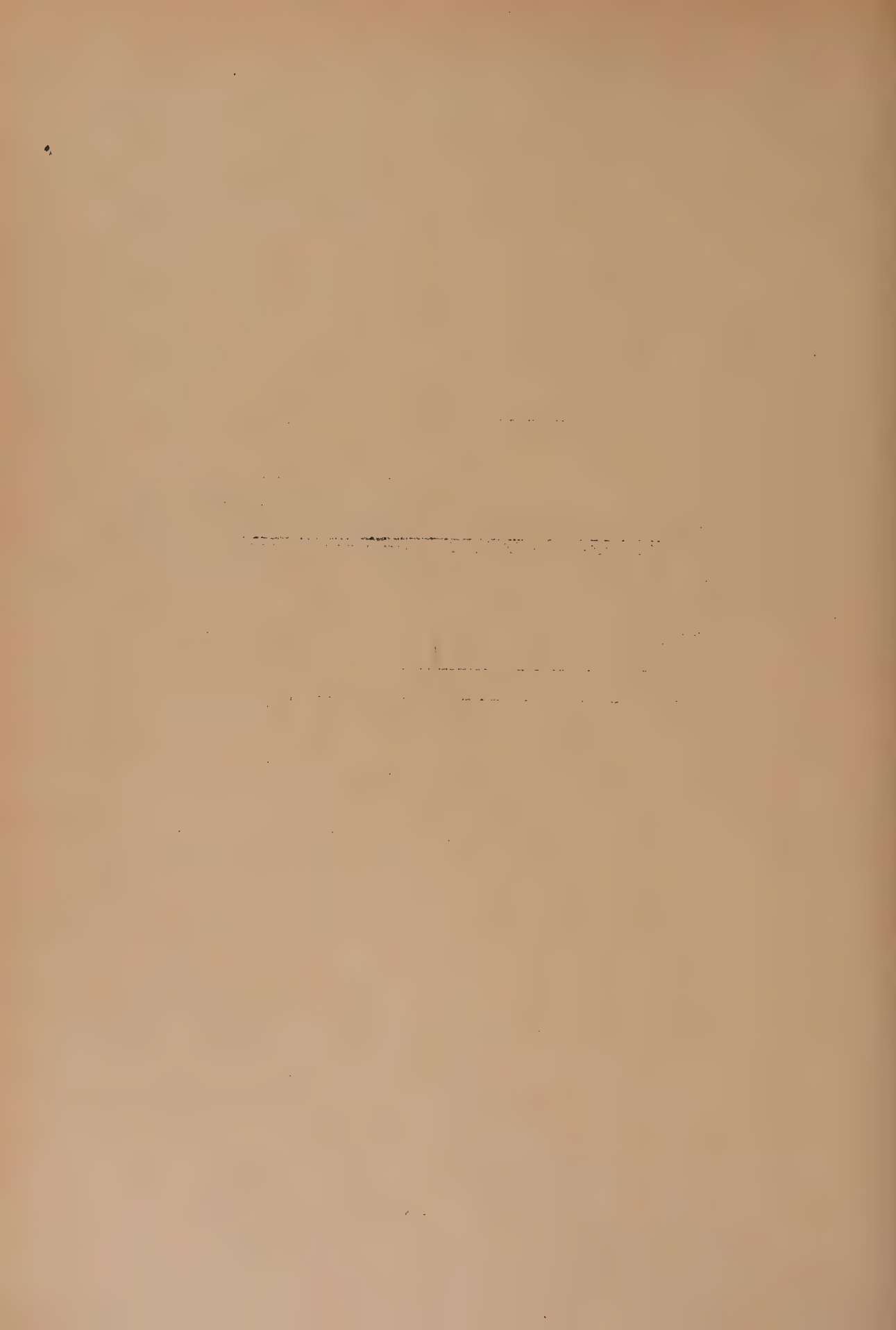


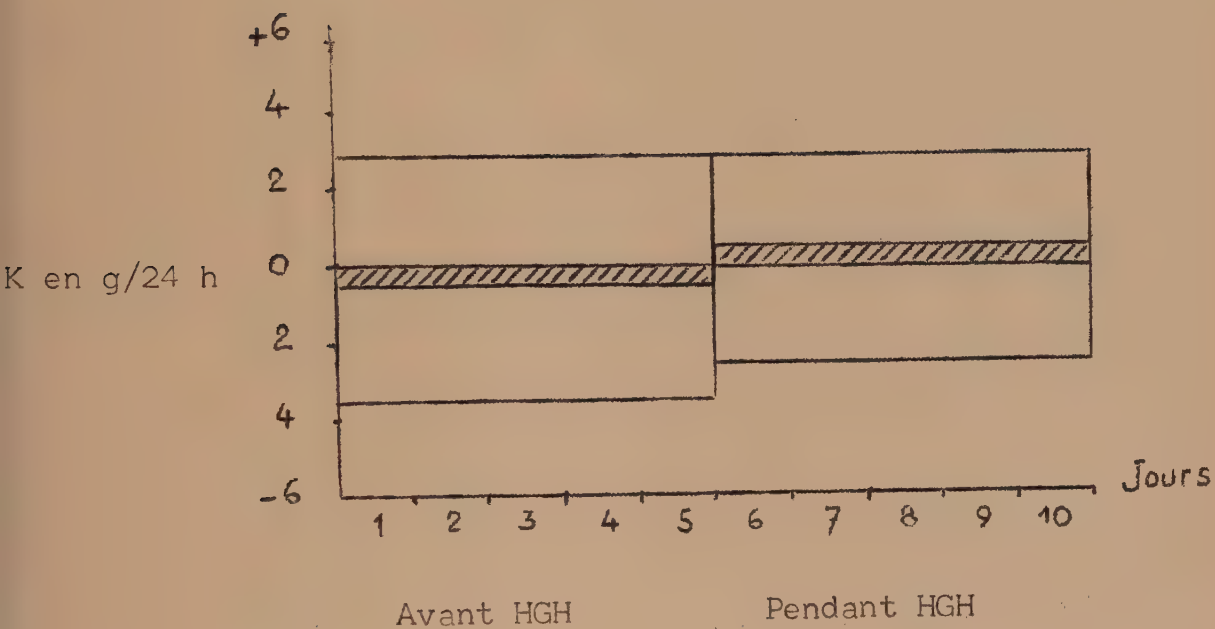
Bilan quotidien moyen du calcium.





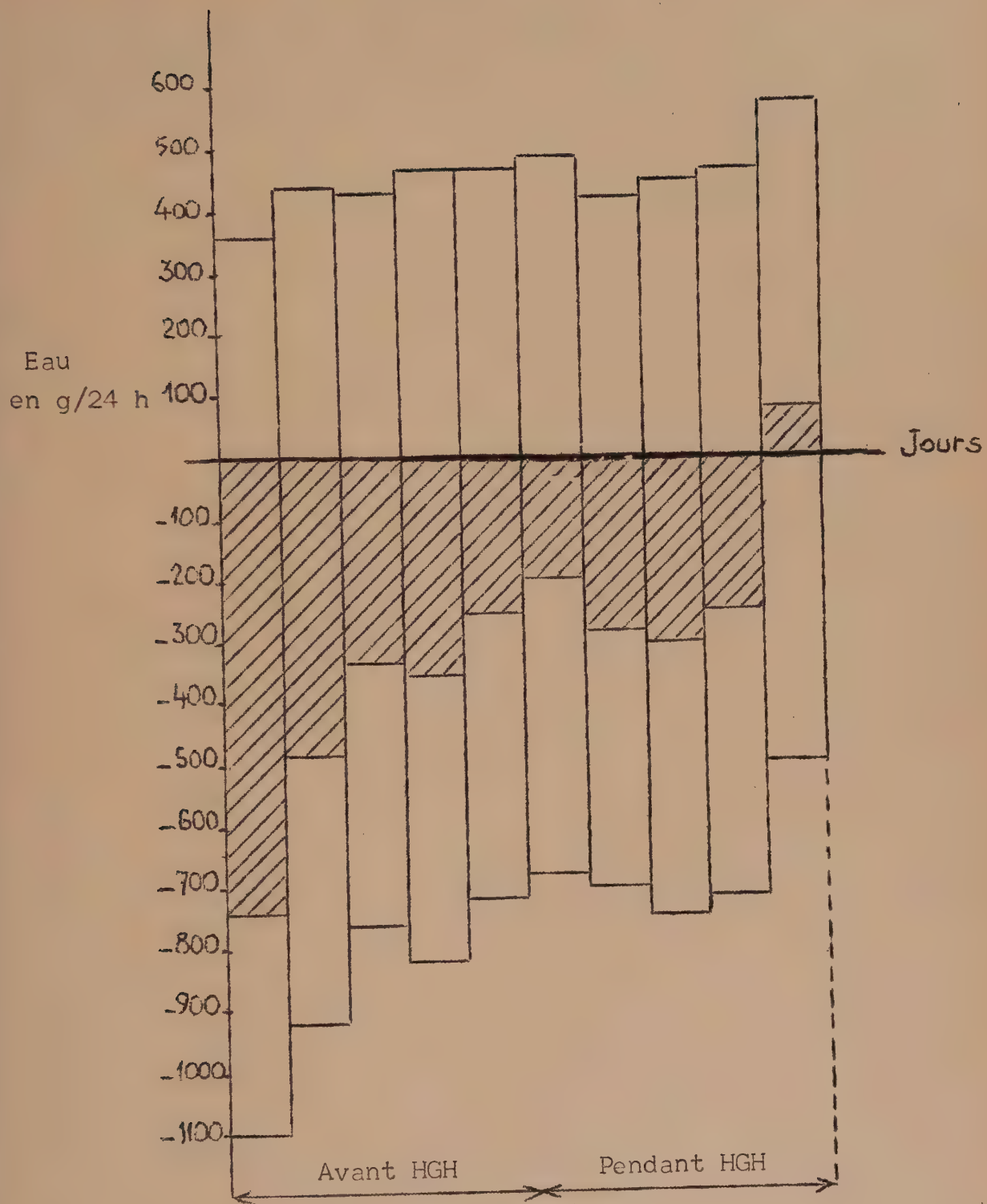
Bilan moyen quotidien du sodium





Bilan quotidien moyen du potassium





Bilan quotidien de l'eau



II- VARIATIONS DU TAUX SANGUIN du glucose, des NEFA, du calcium, du phosphore, des phosphatases alcalines, de la coeruloplasmine, du cuivre et de l'haptoglobine, sous traitement.

Celui-ci après une administration quotidienne de 5 mg pendant la période des bilans a été réduit à 2 mg 3 fois par semaine pendant 5 mois.

Glucose

La glycémie a été dosée (méthode de FOLIN et WU) dans les heures qui ont suivi la première injection d'hormone. Il n'a pas été noté de variation significative :

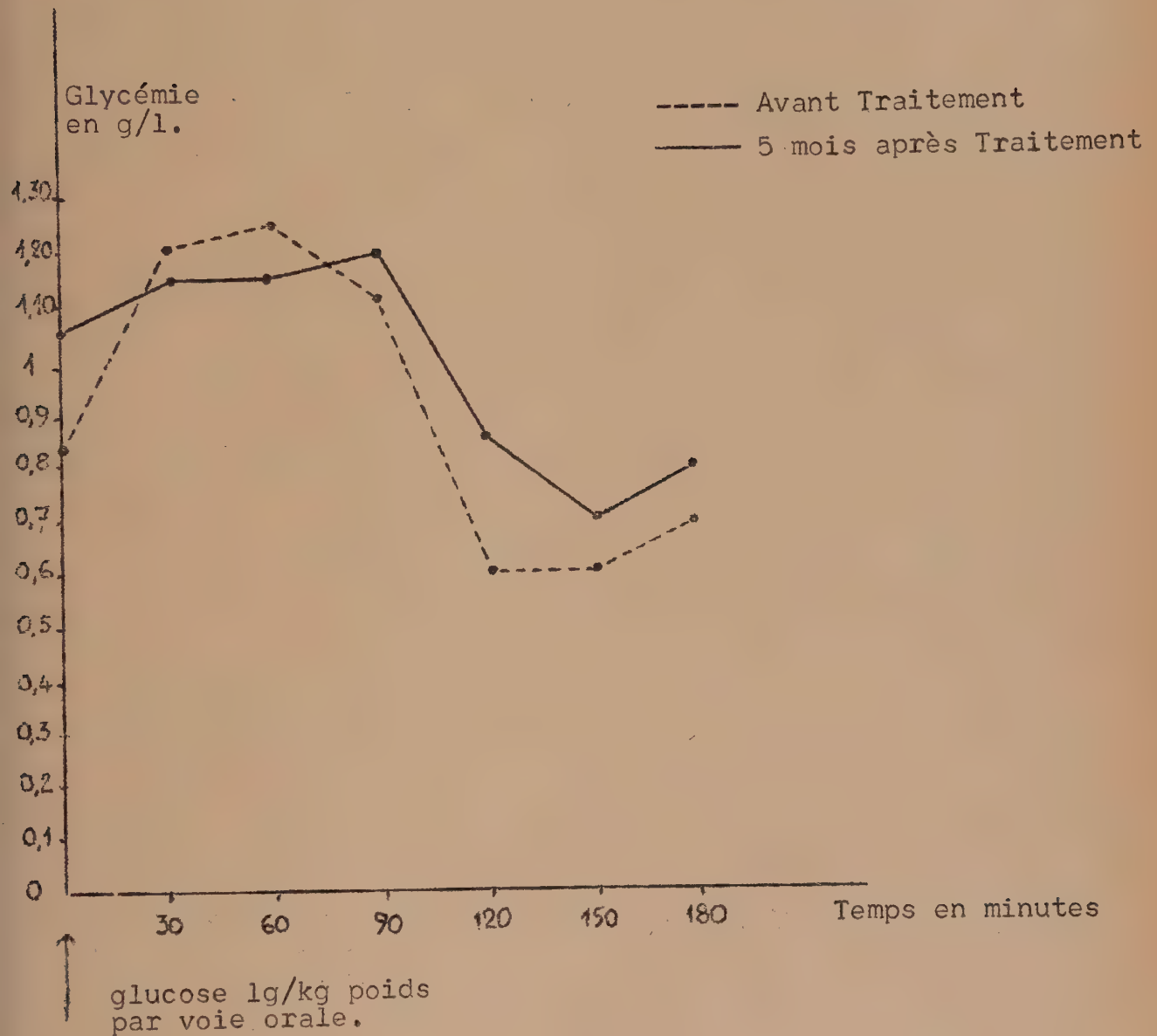
- taux de départ : 0,74 g/litre
- " 1 heure après injection : 0,85 g/litre
- " 4 heures " " : 0,80 g/litre

Les dosages ont été répétés au 3ème mois et au 5ème mois du traitement avec les résultats respectifs suivants : 0,83 g/litre et 1,05 g/litre. On ne peut parler ici d'ascension significative de la glycémie puisque celle-ci était déjà variable avant l'hormonothérapie (0,84 g/l, 0,92 g/l., 0,74 g/l.)

Deux épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale ont été réalisées, la première avant traitement, la seconde au bout de 5 mois. Les 2 courbes sont sensiblement superposables.



# HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE





### Acides gras non estérifiés (NEFA)

Les dosages ont été effectués chez le malade à jeûn depuis 12 heures, immédiatement avant la 1ère injection de 5 mg d'hormone une heure et 4 heures après. A une légère diminution du taux des NEFA fait suite une nette augmentation.

|                |   |                            |
|----------------|---|----------------------------|
| Avant HGH      | : | 550 microéquivalents/litre |
| 1 heure après  | : | 490 "                      |
| 4 heures après | : | 1320 "                     |

(méthode de DOLE)

### Calcium, phosphore, phosphatases alcalines

Il n'a pas été noté de variation du taux du calcium et du phosphore sanguin au bout de 3 mois de traitement. Par contre, le taux des phosphatases alcalines s'est modérément élevé.

|                                       | <u>Avant traitement</u> | <u>Après 3 mois de Traitement</u> |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Ca                                    | 90 mg/ litre            | 95 mg/ litre                      |
| P                                     | 38 "                    | 38 "                              |
| Phosphatases<br>alcalines<br>(U.K.A.) | 7                       | 14                                |



### Cuivre et coeruloplasmine

Les dosages ont été réalisés suivant la méthode de H. JEROME (95a, 95b).

Les prélèvements ont été effectués :

- d'une part les 3ème, 5ème, 8ème, 10ème jours de la période des bilans (l'hormone étant administrée à la dose de 5 mg quotidiennement du 6ème au 10ème jour) ;
- d'autre part au bout de 4 mois de traitement.

Aucune variation significative n'a été enregistrée.

| Dates             | Cu total<br>en $\mu$ /100 ml | Cu labile<br>en $\mu$ /100ml | Cu de la<br>coerulo-<br>plasmine<br>en $\mu$ /100ml | Coerulo-<br>plasmine<br>en mg/100ml |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 3ème jour         | 165                          | 22                           | 143                                                 | 42                                  |
| 5ème jour         | 170                          | 24                           | 146                                                 | 43                                  |
| H.G.H { 8ème jour | 170                          | 25                           | 145                                                 | 43                                  |
| 10ème jour        | 154                          | 25                           | 129                                                 | 38                                  |
| 4ème mois         | 158                          | 27                           | 131                                                 | 39                                  |

### Haptoglobine

Les prélèvements ont été effectués aux mêmes dates que ceux du cuivre et de la coeruloplasmine.

Les dosages selon la méthode de JAYLE, n'ont pas montré de variation importante.

Les taux suivants ont été trouvés :

0,80 g/litre, 0,85 g/litre, 0,95 g/litre, 1 g litre,  
0,80 g/litre.



# EFFETS HEMATOLOGIQUES

Les effets hématologiques ont été appréciés par des moyens simples : myélogramme, numération formule sanguine, taux d'hémoglobine à l'hémoglobinomètre de ZEISS, enfin numération des réticulocytes.

Le myélogramme a été étudié, avant traitement et après administration quotidienne par voie intra-musculaire de 5 mg d'hormone (GH<sub>1</sub>) pendant 5 jours. Les résultats comparatifs sont exprimés ci-dessous :

## FORMULE DU MEDULLOGRAMME STERNAL ETABLIE SUR 1000 ELEMENTS

|                                  |                                       | Avant Tt. | Après Tt |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------|----------|
| cellules<br>souches<br>indiffér. | (hémohistioblastes<br>hémocytoblastes | 13        | 2<br>14  |
| Lignée<br>Granulo-<br>cytaire    | (Myéloblastes                         | 8 )       | 9 )      |
|                                  | (Promyélocytes (Neutrophiles          | 19 )      | 50 )     |
|                                  | (Eosinophiles                         | 2 )       | 1 )      |
|                                  | (Myélocytes (Neutrophiles             | 81 )      | 80 )     |
|                                  | (Eosinophiles                         | 11 )      | 13 )     |
|                                  | (Basophiles                           | 1 )       | 1 )      |
|                                  | (Métamyélocytes (Neutrophiles         | 187 (711  | 163 (588 |
|                                  | (Eosinophiles                         | 1 (       | 12 (     |
|                                  | (Basophiles                           | 1 (       | 1 (      |
| Lignée<br>rouge                  | (Granulocytes (Neutrophiles           | 368 (     | 220 (    |
|                                  | (Eosinophiles                         | 12 (      | 19 (     |
|                                  | (Basophiles                           | 1 (       | 3 (      |
|                                  | (Proerythroblastes                    | 5 (       | 21 (     |
|                                  | (Basophiles                           | 16 (      | 39 (     |
|                                  | (Erythroblastes (Polychromatoph.      | 53 (263   | 87 (369  |
|                                  | (Orthochromat.                        | 189       | 222      |
| Lignées<br>diverses              | (Lymphocytes                          | 23        | 40       |
|                                  | (Monocytes                            | 3         | 2        |
|                                  | (Plasmocytes                          |           | 1        |



Bien qu'il soit toujours difficile de comparer 2 examens qualitatifs, il convient cependant de noter l'augmentation du taux des érythroblastes d'une formule à l'autre (263 o/oo et 369 o/oo), portant sur les différents stades de maturation, mais surtout sur les proérythroblastes (5 o/oo et 21 o/oo).

La Numération-Formule sanguine étant un examen manquant de finesse, nous avons tenté de pallier à ce défaut par la répétition des contrôles hématologiques. Ceux-ci ont été effectués 8 fois le 1er jour du traitement, 3 fois le second, presque tous les jours la semaine suivante, puis une fois par semaine le mois suivant, enfin tous les 15 jours par la suite. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-après.

Il semble que l'on puisse retenir certains éléments. Le nombre des globules rouges s'est accru modérément. Depuis le 14/12/61, (7ème semaine du traitement), il se maintient autour de 4.100.000/mm<sup>3</sup> (moyenne établie sur 9 Numérations), alors que le 1er jour de la thérapeutique il était de 3.750.000/mm<sup>3</sup> (moyenne établie sur 8 Numérations). Il s'agit là, certes, d'une variation peu importante, mais que l'on peut retenir étant donné le nombre des examens pratiqués. Cette constatation est en parfait accord avec l'augmentation du taux des érythroblastes médullaires, précédemment notée.

Le nombre des réticulocytes n'a guère varié, ce qui n'est pas étonnant au cours de régénérations lentes et progressives comme celle-ci.

On ne peut tirer de conclusion, sur les variations du taux d'hémoglobine étant donné leur faible amplitude et le manque de précision de l'appareillage employé (hémoglobinomètre de ZEISS).



De l'étude de la lignée granulocytaire, on peut retenir le passage dans le sang de quelques éléments immatures, dès la fin de la 1ère journée de traitement (métamyélocytes essentiellement).

Ce fait a été observé pendant les 6 premières semaines de la thérapeutique et n'a pas été retrouvé depuis. On pourrait penser qu'il est le témoin d'une régénération granulocytaire, en fait celle-ci n'a pas été observée. Il paraît d'autre part prématuré de dire que l'hormone agit sur la leuco-diabase.

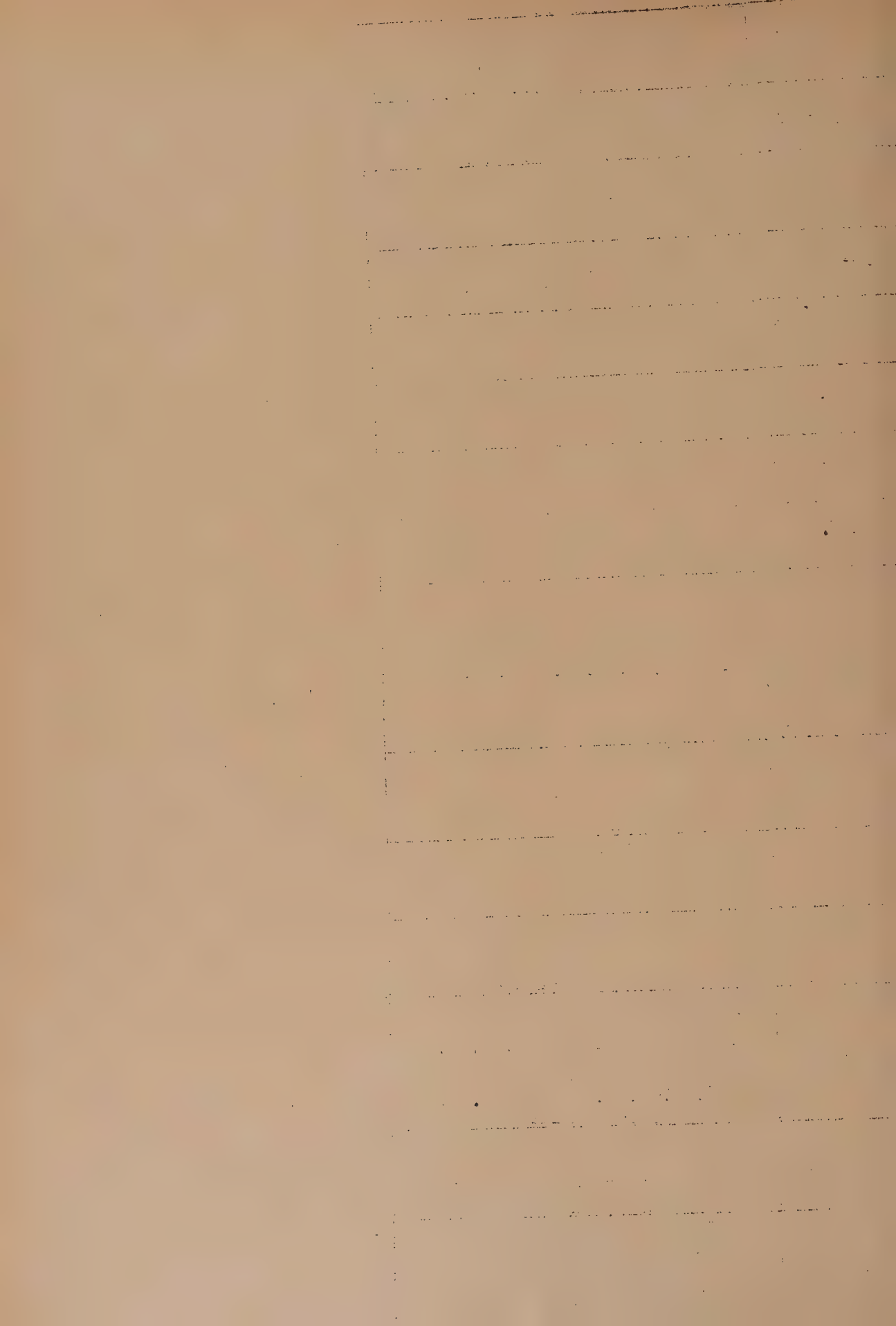
L'éosinophilie a oscillé entre 3 et 13 %, mais elle existait avant le traitement.



| Dates    | Horaire | Hématies/<br>mm <sup>3</sup> | Hb<br>% | V.C. | Réticulo-<br>cytes<br>% | Leucocytes<br>/mm <sup>3</sup> | P.N<br>% | P.E<br>% | P.B<br>% | L<br>%<br>(P. et M.) | G.L.<br>% | M<br>% | Myélocytes<br>% | Métamyélo-<br>cytes<br>% |
|----------|---------|------------------------------|---------|------|-------------------------|--------------------------------|----------|----------|----------|----------------------|-----------|--------|-----------------|--------------------------|
| 27/10/61 | 8 h     | 3.630.000                    | 79      | 1,08 |                         | 5.200                          | 42       | 5        | 0        | 43                   | 6         | 4      |                 |                          |
|          | 9 h     | 3.640.000                    | 79      | 1,08 |                         | 5.000                          | 42       | 6        | 0        | 44                   | 5         | 3      |                 |                          |
|          | 10 h    | 3.720.000                    | 78      | 1,05 |                         | 6.000                          | 57       | 7        | 0        | 25                   | 8         | 3      |                 |                          |
|          | 12 h    | 3.710.000                    | 88      | 1,18 |                         | 7.800                          | 68       | 3        | 0        | 22                   | 3         | 3      |                 | 1                        |
|          | 14 h    | 3.790.000                    | 96      | 1,29 |                         | 6.800                          | 70       | 3        | 0        | 17                   | 3         | 4      |                 | 3                        |
| 28/10/61 | 16 h    | 3.800.000                    | 82      | 1,07 |                         | 7.200                          | 57       | 6        | 0        | 17                   | 10        | 6      |                 | 4                        |
|          | 17 h    | 3.910.000                    | 85      | 1,08 |                         | 7.000                          | 55       | 6        | 0        | 19                   | 10        | 7      |                 | 3                        |
|          | 20 h    | 3.800.000                    | 90      | 1,18 |                         | 6.000                          | 60       | 9        | 0        | 11                   | 12        | 4      |                 | 4                        |
|          | 8 h     | 3.800.000                    | 85      | 1,11 | 0,6                     | 6.000                          | 44       | 7        | 0        | 35                   | 6         | 6      |                 | 2                        |
|          | 12 h    | 3.670.000                    | 80      | 1,1  |                         | 5.600                          | 49       | 7        | 0        | 30                   | 9         | 5      |                 |                          |
| 30/10/61 | 16 h    | 3.640.000                    | 86      | 1,19 |                         | 6.600                          | 53       | 8        | 0        | 33                   | 3         | 3      |                 |                          |
|          | 8 h     | 3.570.000                    | 84      | 1,2  | 0,6                     | 5.400                          | 41       | 8        | 1        | 29                   | 9         | 8      | 1               | 3                        |
|          | "       | 3.880.000                    | 86      | 1,1  |                         | 6.200                          | 36       | 7        | 0        | 40                   | 10        | 4      |                 | 3                        |
|          | "       | 3.860.000                    | 74      | 0,98 |                         | 5.600                          | 43       | 9        | 1        | 22                   | 16        | 4      | 1               | 4                        |
|          | "       | 3.770.000                    | 75      | 1    |                         | 5.200                          | 62       | 5        | 0,5      | 18,5                 | 5         | 5      | 0,5             | 3,5                      |
| 31/10/61 | "       | 3.720.000                    | 72      | 0,98 |                         | 6.200                          | 50       | 10       | 1        | 15                   | 11        | 10     |                 | 3                        |
| 4/11/61  | "       | 3.780.000                    | 70      | 0,98 | 2,05                    | 7.800                          | 40       | 6        | 0        | 30                   | 14        | 7      |                 | 3                        |
| 7/11/61  | "       | 3.820.000                    | 70      | 0,90 | 1,87                    | 5.800                          | 50       | 7        | 1        | 24,5                 | 10        | 3,5    |                 | 4                        |
| 9/11/61  | "       | 3.720.000                    | 70      | 0,94 | 1,9                     | 5.000                          | 45       | 4        | 1        | 29                   | 16        | 2      |                 | 3                        |
| 16/11/61 | "       | 3.820.000                    | 73      | 0,95 | 1,3                     | 5.400                          | 38       | 12       | 0        | 37                   | 7         | 4      |                 |                          |
| 23/11/61 | "       | 3.820.000                    | 80      | 1,05 | 1,8                     | 4.800                          | 36       | 12       | 0        | 38                   | 4         | 7      |                 | 3                        |
| 30/11/61 | "       | 3.840.000                    | 80      | 1,04 | 2,2                     | 7.000                          | 57       | 13       | 0        | 22                   | 5         | 2      |                 | 1                        |



| Dates    | Horaire | Hématies/<br>mm <sup>3</sup> | Hb<br>% | V.G  | Réticulo-<br>cytes % | Leucocytes<br>/mm <sup>3</sup> | P.N.<br>% | P.E.<br>% | P.B<br>% | L %<br>(P. et M.) | G.L.<br>% | M<br>% | Myélocytes<br>% | Métamyoélo-<br>cytes % |
|----------|---------|------------------------------|---------|------|----------------------|--------------------------------|-----------|-----------|----------|-------------------|-----------|--------|-----------------|------------------------|
| 14/12/61 | 8 h     | 4.120.000                    | 77      | 0,93 | 1,1                  | 4.800                          | 59        | 8         | 0        | 18                | 12        | 3      |                 |                        |
| 28/12/61 | "       | 4.190.000                    | 80      | 0,97 | 0,8                  | 5.000                          | 59        | 3         | 0        | 28                | 8         | 2      |                 |                        |
| 11/1/62  | "       | 4.280.000                    | 82      | 0,95 | 0,4                  | 5.000                          | 48        | 7         | 1        | 29                | 10        | 5      |                 |                        |
| 25/1/62  | "       | 4.040.000                    | 75      | 0,93 | 0,5                  | 5.000                          | 42        | 3         | 0        | 49                | 3         | 3      |                 |                        |
| 8/2/62   | "       | 4.200.000                    | 80      | 0,95 |                      | 6.800                          | 49        | 8         | 0        | 31                | 9         | 3      |                 |                        |
| 21/2/62  | "       | 4.090.000                    | 90      | 1,05 | 1,6                  | 9.600<br>abcès dent.           | 49        | 9         | 0        | 22                | 12        | 8      |                 |                        |
| 8/3/62   | "       | 3.950.000                    | 79      | 1    | 1                    | 7.000                          | 61        | 5         | 0        | 28                | 3         | α      |                 |                        |
| 22/3/62  | "       | 3.980.000                    | 80      | 1    | 0,5                  | 6.200                          | 42        | 4         | 0        | 34                | 12        |        |                 |                        |
| 5/4/62   | "       | 4.110.000                    | 80      | 0,97 | 1                    | 6.400                          | 42        | 8         | 0        | 40                | 8         | 2      |                 |                        |



## EFFETS MORPHOLOGIQUES ET TOLERANCE

-----

L'hormone de croissance a été administrée en injection intra-musculaire à la dose de 5 mg par jour pendant 5 jours, puis à raison de 2 mg 3 fois par semaine pendant 5 mois.

La préparation "GH 1" a été utilisée durant les 3 premiers mois, et ensuite la préparation "GH 2". Aucune autre thérapeutique n'a été associée.

Pendant cette période l'enfant a grandi de 3 cm. Au cours du premier mois de traitement, la croissance a été nulle. Le gain de taille peut paraître à première vue faible, mais il prend toute sa valeur comparé au taux de croissance antérieur qui depuis 7 ans est de l'ordre de 1 cm par an. Il semble donc bien que les préparations employées aient stimulé le développement statural.

Du point de vue osseux, un seul point d'ossification nouveau est apparu (olécrâne). Le poids a augmenté de 500 g. La graisse du tissu cellulaire sous-cutané semble avoir diminué, surtout au niveau des mains qui paraissent moins potelées. Aucune modification des organes génitaux n'a été observée.

La tolérance au traitement a été excellente tant sur le plan général que sur le plan local. Le malade semble plus dynamique. Il nous a déclaré spontanément avoir une force musculaire supérieure à celle qu'il avait avant l'administration d'hormone.



ETUDE DE L'ACTION DE L'HORMONE IN VITRO

---



## ETUDE DE L'ACTION DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE SUR LES MITOSES DES CELLULES EN CULTURE

-----

Etant donnée l'action de l'hormone somatotrope sur la croissance, il paraissait logique de penser qu'elle agissait sur les mitoses cellulaires. Notre travail a eu pour but de vérifier cette hypothèse in vitro.

### PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les cellules cultivées étaient des fibroblastes obtenus à partir de fascia lata humain.

Leur croissance était stabilisée par culture in vitro sur tube de LEIGHTON, pendant un minimum de 15 jours.

Le milieu de culture n'avait pas été renouvelé depuis au moins 5 jours.

Lors de chaque expérience, un tube servant de témoin recevait uniquement la solution nutritive, un autre cette dernière additionnée d'hormone de croissance humaine.

Les cellules des 2 tubes provenaient du même fragment de fascia lata.

Après un délai d'incubation variable, les lames ont été fixées puis colorées par le bleu de UNNA.

Sur chacune d'elles, 1500 cellules environ ont été comptées, en procédant champ par champ et au hasard. (Nous devons cependant faire une réserve pour les lames des expériences 6 et 7, où le comptage a été limité à 300 cellules en raison de leur pauvreté). Le résultat a été exprimé en "coefficient mitotique" (nombre de mitoses pour mille cellules étudiées).





| N° | DOSE D'HGH<br>ajoutée | Addition<br>d'Extrait<br>Embryonn. | Durée<br>d'incubation | COEFF. MITOTIQUE   |                   |
|----|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|
|    |                       |                                    |                       | Culture<br>traitée | Culture<br>témoin |
| 1  | 2 mg                  | +                                  | 48 h                  | 18                 | 23                |
| 2  | 2 mg                  | +                                  | 48 h                  | 7                  | 16                |
| 3  | 2 mg                  | +                                  | 72 h                  | 10                 | 11                |
| 4  | 2 mg                  | +                                  | 96 h                  | 7,3                | 10,6              |
| 5  | 3 mg                  | +                                  | 72 h                  | 11,9               | 22                |
| 6  | 0,7 mg                | -                                  | 48 h                  | 15,6               | 43                |
| 7  | 0,7 mg                | -                                  | 72 h                  | 5,6                | 7,9               |

ACTION DE L'HGH SUR LES MITOSES DES  
FIBROBLASTES HUMAINS

Au cours des différentes expériences nous avons fait varier :

- la durée d'incubation ;
- la dose d'hormone ajoutée ;
- la composition dans la solution nutritive.

Dans les expériences 1 et 2, l'incubation est de 48 heures, 2 mg d'hormone de croissance sont ajoutés, la solution nutritive comporte : sérum humain : V gouttes, solution de HANKS : V gouttes, extrait embryonnaire (dilué au 1/2) : II gouttes.

Dans les expériences 3 et 4, la dose d'hormone ajoutée et la solution nutritive restant identiques, la durée d'incubation est portée respectivement à 72 et 96 heures.

Dans l'expérience 5, 3 mg d'hormone sont ajoutés, l'incubation est de 72 heures, la solution nutritive ne varie pas.

Enfin, les 2 dernières expériences (6 et 7) ont pour principale caractéristique, la privation en extrait embryonnaire de la solution nutritive. La dose d'hormone ajoutée est de 0,7 mg, l'incubation respectivement de 48 et 72 heures.

### Résultats (voir tableau ci-contre) :

Quelles que soient les modalités expérimentales, aucune action stimulante sur les mitoses cellulaires n'a été observée. Les coefficients mitotiques paraissent même légèrement supérieurs sur les lames témoins. L'hormone de croissance ne supplée en rien l'extrait embryonnaire. Les cultures privées de celui-ci étaient extrêmement pauvres en cellules, ce qui diminue largement la signification statistique des valeurs apparemment élevées du coefficient mitotique.

Il n'existe pas d'accumulation ou d'inhibition de certains stades des mitoses et le rythme de leur succession ne semble pas modifié par l'hormone.



Le caryotype de 30 cellules a été étudié. Aucune variation dans le nombre, la taille ou la structure des chromosomes n'a été notée.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de Travail analogue concernant l'hormone humaine. Par contre, il existe des publications voisines au sujet de l'hormone de boeuf.

MOON et ST VINCENT, après avoir ensemencé un nombre fixe de cellules, constatent une richesse cellulaire plus grande dans les cultures additionnées d'hormone que dans celles servant de témoin ; la différence entre les deux étant d'ailleurs modérée. (130). FELL ne note aucune action sur les bourgeons des membres de poussin mis en culture (47).

Il semble donc que l'hormone de croissance n'ait que peu ou pas d'action sur la multiplication cellulaire in vitro, ce qui suggère une action indirecte in vivo.



## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES D'AVENIR

-----

Les essais thérapeutiques infructueux de l'hormone de croissance d'origine animale chez l'homme ont conduit à la notion de spécificité. Celle-ci s'est trouvée confirmée par l'étude des propriétés physico-chimiques et immunologiques de l'hormone humaine.

L'hormone de croissance humaine peut être extraite à partir d'hypophyses prélevées sur des cadavres. Le rendement est très satisfaisant. Le produit obtenu a des propriétés métaboliques multiples. Son administration entraîne une rétention d'azote, de sodium, de potassium, de phosphore et inconstamment de magnésium. La calciurie augmente généralement sous traitement, mais la balance calcique est irrégulièrement positive.

Dans l'immédiat, la glycémie est modifiée de façon sensible uniquement par injection intra-veineuse. Après administration prolongée, la courbe d'hyperglycémie provoquée peut devenir de type "paradiabétique". L'effet le plus spectaculaire est obtenu chez le diabétique jeune hypophysectomisé. De faibles doses peuvent entraîner sur ce terrain, hyperglycémie, avec acido-cétose sévère.

L'hormone de croissance humaine semble jouer un rôle important sur la mobilisation des graisses, comme en témoigne l'élévation franche du taux des acides gras non estérifiés rapidement obtenue après son administration.

Elle augmente la filtration glomérulaire, et la capacité de réabsorption maximum du phosphore, ce qui a fait parler "d'effets rénotropes". L'action sur l'hématopoïèse n'a pas encore fait l'objet d'une étude systématique. L'hormone a été utilisée avec succès dans le traitement d'une vingtaine de nanismes hypophysaires. Les taux de croissance obtenus varient de 0,50 à 1cm par mois.



La tolérance a toujours été excellente. Les sécrétions thyroïdiennes, surrénales et gonadiques ne semblent pas influencées par son administration.

Parallèlement à l'étude des effets métaboliques et thérapeutiques, se sont développées les techniques de dosage de l'hormone circulante. Parmi celles-ci il convient de retenir celles utilisant l'incorporation du soufre radio-actif dans le cartilage costal du rat in vitro et les méthodes immunologiques. Malgré leur relative imprécision, elles ont permis d'étudier certaines variations physiologiques et pathologiques et ouvrent la voie à l'étude de la pathogénie des nanismes et du diabète.

Nous avons préparé une hormone de croissance à partir d'hypophyses humaines et après l'avoir contrôlée chimiquement et dosée biologiquement, nous l'avons administrée à un nain hypophysaire âgé de 17 ans dont le diagnostic semble certain. Les doses employées ont d'abord été de 5 mg par jour pendant 5 jours, puis de 2 mg, 3 fois par semaine pendant 5 mois. Nous avons retrouvé divers effets métaboliques déjà constatés : rétention d'azote, de sodium, de potassium, accroissement rapide du taux des acides gras non estérifiés. La calciurie s'est élevée sans modification importante de la balance calcique. Le bilan du cuivre est devenu légèrement négatif. La glycémie est restée relativement stable. La courbe d'hyperglycémie provoquée n'a pas été modifiée après 5 mois de traitement. Les taux sanguins du calcium, du phosphore, du cuivre, de la coeruloplasmine et de l'haptoglobine sont restés pratiquement inchangés. Bien que nous ne puissions l'affirmer, il semble que l'hormone ait une action stimulante sur l'érythropoïèse. Durant les 6 premières semaines de traitement, nous avons constaté la présence de quelques métamyélocytes dans le sang. Il n'a cependant pas été observé de régénération granulocytaire.



La croissance du malade a été de 3 cm en 5 mois, alors que les années précédentes elle s'était mstabilisée autour de 1cm par an. Le squelette ne s'est guère modifié. Un seul point d'ossification nouveau est apparu.

Nous avons recherché une action éventuelle de l'hormone de croissance obtenue, sur les mitoses des fibroblastes d'origine humaine en culture. Aucun effet stimulant n'a été observé. Il semble donc que le mode d'action de l'hormone in vivo soit indirect. Nous avons profité de cette expérimentation pour vérifier le caryotype des cellules traitées. Les chromosomes étaient normaux en nombre, en taille et en structure.

Si les effets métaboliques et thérapeutiques de l'hormone de croissance humaine semblent bien établis, le principal obstacle à son emploi est celui de la rareté du produit disponible. Cependant une collecte systématique des hypophyses humaines dans les salles d'autopsie permettrait de préparer suffisamment d'hormone pour traiter la majorité des nanismes hypophysaires vrais, qui sont d'ailleurs relativement rares. Mais il apparaît clairement que l'emploi de l'hormone de croissance puisse déborder le cadre du nanisme hypophysaire et en particulier il est tentant d'utiliser ses effets métaboliques et "rénotropes". On peut évidemment s'adresser à l'hormone de singe dont les propriétés sont voisines, mais les hypophyses de singes sont très petites et on se heurte à la même difficulté de collecte. On a tenté de "déspécifier" l'hormone de boeuf par hydrolyse partielle avec l'alpha-chymotrypsine, mais les premiers résultats encourageants (51) n'ont pas été confirmés (14, 146). Quant à la synthèse, c'est certainement une possibilité d'avenir, mais sa réalisation ne peut être envisagée actuellement.

VU : LE DOYEN  
L. BINET

VU : LE PRESIDENT  
R. TURPIN

VU : LE RECTEUR  
ROCHE



## B I B L I O G R A P H I E <sup>(+)</sup>

-----

- 1- ALMQUIST S. - Studies on sulfatation factor activity of human serum. Effect of human growth hormone on S F levels in pituitary dwarfism.  
Acta Endoc. 1960, 35, 381-386.
- 2- ALMQUIST S. - Studies on sulfatation factor (S.F.) activity of human serum.  
Acta Endoc? 1961, 36, 31-56.
- 3- ALMQUIST S., RUNE I. - Studies on sulfatation factor activity in human serum. The variation of serum S.F. with age.  
Acta Endoc. 1961, 36, 566-76.
- 4- ALMQUIST S., IKKOS D., LUFT R. - Studies on sulfatation factor activity of human serum. Serum S.F. in hypopituitarism and acromegaly.  
Acta Endoc. 1961, 36, 577-95.
- 5- ALMQUIST S., FALKHEDENT T. - Studies on sulfatation factor activity of human serum. Rate of decrease of serum after hypophysectomy.  
Acta Endoc. 1961, 37, 315-320.
- 6- ARONS M.S., KETCHAM A.S., MANTEL N. - The effect of growth hormone on A.C.T.H. on a transplanted tumor.  
Cancer 1961, 14, 507-11.
- 7- ASCHKENASY A., DRAY F. - Action de la thyroxine, des hormones corticotrope, somatotrope et des hormones génitales sur la régénération sanguine après inanition protéique.  
Le Sang 1954, 25, 461.
- 8- BARRETT R.J., FRIESEN H., ASTWOOD E.B. -  
Electrophoresis of pituitary hormones in starch gel.  
Fed. Proc. 1961, 20-183.
- 9- BECK J.C., Mc GARRY E.E., DYRENFURTH I., WENNING E.H.  
Metabolic effect of human and monkey growth hormone in man.  
Science 1957, 125, 884,-5



- 10- BECK J.C., Mc GARRY E.E., DYRENFURTH I., WENNING E.H. -  
The metabolic effects of human and monkey growth hormone  
in man.  
Annals of Internal Medicine 1958, 49, 1090-105.
- 11- BECK J.C. -  
Primate growth hormone. Studies in Man.  
Proc. Roy. Soc. Med. 1959, 52, 1047-8.
- 12- BECK J.C., Mc GARRY E.E., DYRENFURTH I., MORGEN R.O.,  
BIRD E.D., WENNING E.H. -  
Primate growth hormone studies in man.  
Metabolism 1960, 9, 699-737.
- 13- BERG J.M., KIRMAN B.H., STERN J., MITTWOCH U. -  
Treatment of mongolism with pituitary extract.  
J. Ment. Sci. 1961, 107, 475-80.
- 14- BERGENSTAL D.M., LIPSETT M.B. - Metabolic effects of human  
growth and growth hormone of other species in Man.  
J. Clin. Endoc. 1960, 20, 1427-36.
- 15- BETZ H. - Influence de l'hormone somatotrope sur la  
régénération du rat irradié.  
C.R. Soc. Biol. 1953, 147-171.
- 16- BIGLIERI E.G., WATLINGTON C.O., FORSHAM P.H. - Sodium  
retention with human growth hormone and its subfractions.  
J. Clin. Endoc. 1961, 21, 361-70.
- 17- BOUCHER B.J. - Immunoelectrophoresis of human sera with  
antiserum to RABEN growth hormone.  
Nature 1960, 188, 1025-6.
- 18- BOUCHER B.J., MASON A.S. - Growth hormone assays in human  
serum.  
Proc. Roy. Soc. Med. 1961, 54, 643-6.
- 19- BROWN G. - Influence de la somatropine hypophysaire sur les  
activités enzymatiques des globules rouges des souris  
in vivo.  
Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol. 1961, 6, 597-601.
- 20- BROWN J. - Effect of growth hormone on fatty acid oxidation  
in humans.  
First international congress of endocrinology Copenhagen 1960.  
In acta endocrinologica 35-257.



- 21- BROWN J. - Fat and carbohydrate metabolism in humans.  
A study of nutritional and hormonal effects.  
California medicine. 1961, 93, 132-6.
- 22- CAMPBELL J., MUNROE J.S., HAUSLER H.A., DAVIDSON I.W.F. -  
Effects of growth hormone in diabetics dogs.  
Endocrinology. 1953, 549-562.
- 23- CHADWICK A., FOLLEY S.J., GEMZELL C.A. -  
Lactogenic activity of human pituitary growth hormone.  
Lancet 1961, 2, 241-3.
- 24- CI MAGLIA A., POZZI A. - Sul trattamento delle Turbe di  
accrescimento del lattante con ormoni antepofisari  
Minerva Pediatri, 1961, 12, 1012-22.
- 25- CLENDINNEB B.G., EAYRS J.T. - The anatomical and physiological  
effects of prenatally administred somatotrophin on central  
developpement in rats.  
J. Endocr. 1961, 22, 183-93.
- 26- COLLINS E.J., BAKER V.F. - Growth hormone and radiosulfate  
incorporation of the growth hormone response.  
Acta endocr. 1961, 37, 176-82.
- 27- COLLINS E.J., BAKER V.F. - Biological profile of various  
growth hormone preparations.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 107, 315-7.
- 28- CONSTANTINE V.S., KOSTYO J.L. - Potassium content of rat  
diaphragms following hypophysectomy and incubation with  
growth hormone.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 107, 349-52.
- 29- CONTI C., SERENO L., LUCHETTI L., RECCHIA O. - Esperienze  
con un test di valutazione delle attivita somatotropinica  
plasmatica in alcuni stati Ipo e Iperpituitarici.  
Rass. Fisiopat. Clin. ter. 1959, 31, 537-54.
- 30- CONTI C., SERENO L., RECCHIA O. - Studi immunologici su  
l'ormone somatrope.  
Folia endoc. 1961, 14, 25-36.
- 31- CORVILAIN J., ABRAMOW H., WOLTER R. - Effets métaboliques  
de l'hormone de croissance humaine.  
IVème réunion des endocrinologistes de Langue Française.  
Bruxelles 1961.  
Annales d'endocrinologie 39-56.



- 32- CRACOSKY B. - Essai de classement et d'interprétation de 162 tests à la T.S.H.  
Thèse Paris 1961.
- 33- CROOKE A.C. - Human growth hormone.  
Practitioner 1960, 185, 645-9.
- 34- DAUGHADAY W.H., SALMON W.D. Jr., ALEXANDER F. - The measurement of serum sulfatation factor as an Index of somatotropin activity in man.  
Abstract. J. Clin. Invest. 1958, 37-888.
- 35- DAUGHADAY W.H., SALMON W.D. Jr., ALEXANDER F. - Sulfatation factor activity of sera from patients with pituitary disorders.  
J. Clin. Endoc. 1959, 19-743.
- 36- DE GENNES L., BRICAIRE H., DREYFUS B., LEPRAT J. -  
Intérêt de l'étude de la moelle osseuse dans diverses maladies endocriniennes et notamment dans la maladie de Cushing.  
First International Congress of endocrinology Copenhagen 1960.  
In Acta endocr. 35-367.
- 37- DENKO C.W., BERGENSTAL D.M. - Effects of growth hormone and corticostéroïds on S 35 fixation in cartilage.  
Endocrinology 1961, 69, 769-77.
- 38- DI RAIMONDO V.C., BIGLIERI E.G., MITCHELL D.B., WATLINGTON C.O., FORSHAM P.H. - Metabolic analysis of human growth hormone activity in Man. First International Congress of endocrinology Copenhagen 1960.  
In Acta endoc. 35-247.
- 39- DITSCHUNEIT H., ZIEGLER R., PFEIFFER E.F. - Über die Bestimmung Von Insulin im Elute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose.  
Die Wirkung von menschlichem und bovinem Wachstumshormon und anderen Stoffwechsel Hormonen auf den Kohlenhydratstoffwechsel der isolierten Rattenfett gewebes.  
Klin Wschr. 1961, 39, 426-30.
- 40- DOMINGUEZ J.M., GREENBERG E., PAZIANOS A.G., RAY B.S., PEARSON O.H. - Diabetogenic and hypoglycemic effects of human growth hormone.  
First International Congress of Endocrinology Copenhagen 1960.  
In Acta Endoc. 35-243.



- 41- DUCHARME J.R., GRUMBACH M.M. - Studies on the effects of human growth hormone in premature Infants.  
J. Clin. Invest. 1961, 40, 243-52.
- 42- ESCAMILLA R.F., HUTCHINGS J.J., DEAMER W.C., LI C.H. - Clinical experiences with human growth hormone in pituitary Infantilism and in gonadal dysgenesis.  
First International Congress of Endocrinology Copenhagen 1960. In Acta endoc. 35-253.
- 43- ESCAMILLA R.F., HUTCHINGS J.J., DEAMER W.C., LI C.H., FORSHAM P.H. - Long term effects of human growth hormone in a pituitary dwarf.  
J. Clin. endocr. 1961, 21, 721-6.
- 44- EHRLICH R.M., RANDLE P.J. - Immuno assay of growth hormone in human serum.  
Lancet 1961, 2, 230-3.
- 45- EHRLICH R.M., RANDLE P.J. - Serum growth hormone concentrations in diabetes mellitus.  
Lancet 1961, 2, 233-7.
- 46- EHRLICH R.M., RANDLE P.J. - Immunoassay of growth hormone in human serum.  
Proc. Roy. Soc. Med. 1961, 54, 646-7.
- 47- FELL H.B. - In International symposium. The hypophyseal growth hormone, Nature and actions.  
Rw Smith, Oh Gaebler, CNH Long Ed.  
(Mc Graw-Hill New York 1955) P. 138-153.
- 48- FERGUSON K.A., WALLACE A.L.C. - Sterch-gel electrophoresis of anterior pituitary hormones.  
Nature 1961, 190, 629-31.
- 49- FERGUSON K.A., WALLACE A.L. - Prolactin activity of human growth hormone.  
Nature 1961, 190, 632-3.
- 50- FORBES A.P., JACOBSEN J.G., CAROLL E.L., PECHET M.M. - The nature of the growtharrest in gonadal dysgenesis : Response to human growth hormone.  
First International Congress of endocrinology, Copenhagen 1960.  
In Acta Endoc. 35-251.



- 51- FORSHAM P.H., LI C.H., DIRAIMONDO V.C., KOLB F.O., MITCHELL D., NEWMAN S. - Nitrogen retention in Man produced by chymotrypsin digests of bovine somatotropin. Metabolism Clin. and exp. 1958, 7, 762-4.
- 52- FRACCARO M., GEMZELL C.H., LINDTEN J. - Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis. Acta endoc. 1960, 39, 496-507.
- 53- FRANCOIS R., BERTRAND J., HUMBERT G., RUITON , UGLIENGO A. Le nanisme hypophysaire. Annales de Pédiatrie 1960, 97, 2993-3007.
- 54- FRANCKSON J.R.M., OOMS H.H., BELLENS R., BASTENIE P.H., CORVILAIN J., LOEB H., CONARD V. - Effets de l'hormone de croissance humaine sur certains aspects du métabolisme glucidique. 4ème Congrès de la Fédération Internationale du diabète. Genève 1961. 79-82 Editions Médecine et Hygiène. Genève.
- 55- FREDERICKSON D., GORDON R.S. Jr. - Transport of fatty acids. Physiol. Rev. 1958, 38, 585-625.
- 56- FRUHMANN G.J., GORDON A.S. - Effects of growth hormone and Cortisol upon erythropoiesis in the hypophysectomized rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954, 85-93.
- 57- GARRA A., CENDRON DE BAYGORRIA G., MORATO MARANO J., PASEYRO P. - El granuloma inmunitario como metodo para la produccion de anticuerpos de la hormona de crecimiento humana. An. Fac. Med. Montevideo. 1960, 45, 339-41.
- 58- GEMZELL C.A., HEIJKENSJÖLD F. - Growth hormone content in human pituitaries. Endocrinology. 1956, 59, 681-7.
- 59- GEMZELL C.A., LI CH. - Estimation of G H content in a single human pituitary. J. Clin. endoc. and Met. 1958, 18, 149-57.
- 60- GEMZELL C.A., HEIJKENSJÖLD F. - Somatotropin i humana hypofyser. Nordisk. Medicin 1958, 59, 361-3.



- 61- GEMZELL C.A. - Demonstration of growth hormone in human plasma.  
J. Clin. Endoc. and Met. 1959, 19, 1049-54.
- 62- GERSHBERG H. - Growth hormone content and metabolic actions of human pituitary.  
Endocrinology 1957, 61, 160-5.
- 63- GERSHBERG H. - Metabolic and renotropic effects of human growth hormone in disease.  
First International congress of endocrinology, Copenhagen. 1960.  
In Acta endoc. 35-255.
- 64- GERSHBERG H. - Metabolic and renotropic effects of human growth hormone in disease.  
J. Clin. Endoc. 1960, 20, 1107-19.
- 65- GHIRINGELLI L. - Influenza dell'ormone somatropo sulla produzione di anticorpi antiovalbumina in animali da esperimento.  
Folia endocr. 1960, 13, 416-20.
- 66- GIROD C. - Action de la somatotrophine hypophysaire sur la leucopoïèse.  
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. 1960, V, 481-483.
- 67- GOODMAN H.M., KNOBIL E. - Growth hormone and fatty acid mobilization : the role of the pituitary adrenal and thyroid.  
Endocrinology 1961, 69, 187-9.
- 68- GORDON S.E. - Anormal lipid Metabolism in obesity.  
First International Congress of endocrinology Copenhagen 1960.  
In acta Endoc. 35-233.
- 69- GOTH E., MOLNAR B., HAMMER S., ULKEY E. - Studies on human growth hormone.  
Orv. Hetil. 1961, 102, 1981-2.
- 70- GRAY C.H., BACHARACH A.L. - Hormones in blood. 209-230  
Academic Press New-York, London 1961.
- 71- GREENBAUM A.L., LEAL R.S. - Effect of pituitary growth hormone on cholesterogenesis.  
Nature 1961, 191, 600-1.



- 72- GROSS P.A., EMBREE L.J., BALLY P., SHIPP J.C., THORN C.W. - Hypoalbuminemia due to hypercatabolism, serum protein exsudation in to the gastrointestinal tractus, inceased capillary permeability and hypoanabolism. The inusual occurence of increased capillary permeability temporarily reversed by human growth hormone therapy. Am. J. Med. 1960, 29, 386-404.
- 73- GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L., SOLOMON S. - Immunochemical observations on antisera to purified human growth hormone. Nature 1960, 185, 170-2.
- 74- GUILLEMIN J. - Les effects chez l'homme de l'hormone de croissance d'origine humaine. Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 3111-6.
- 75- GUILLEMIN J. - Les effets chez l'homme de l'hormone de croissance d'origine humaine. Sem. Thér. 1961, 37, 233-8.
- 76- HANNA S., HARRISON M.T., MACINTYRE I., FRASER R. - Effects of growth hormone on calcium and magnesium metabolism. Brit. Med. J. 1961, 12, 5-243.
- 77- HARTOG M., FRAZER R. - The immunological assay of growth in human serum. J. endocr. 1961, 22, 101-6.
- 78- HAYASHIDA T., LI C.H. - An immunological investigation of human pituitary growth hormone. Science 1958, 128, 1276-7.
- 79- HAYASHIDA T., LI C.H. - A comparative immunological study of pituitary growth hormone from various species. Endocrinology 1959, 65, 944-56.
- 80- HENDERSON M.J., MORGAN H.E., PARK C.R. - Regulation of glucose uptake in muscle. The effect of growth hormone on glucose transport in the isolated perfused rat heart. J. Biol. Chem. 1961, 236, 2157-61.
- 81- HENNEMAN D.H., HENNEMAN P.D. - Effects of Human G.H. on blood and urinary levels of carbohydrate and fat metabolites in hypopituitarism, obesity and mild diabetes mellitus. First International Congress of Endocrinology Copenhagen. 1960. In Acta Endoc. 35, 239.



- 82- HENNEMAN P.H. -- Metabolic studies of prolonged human growth hormone therapy.  
First International Congress of endocrinology Copenhagen 1960.  
In Acta endoc. 35-245.
- 83- HENNEMAN P.H., HENNEMAN D.H. - Human growth hormone.  
A preliminary report.  
Diabetes 1960, 9, 272-7.
- 84- HENNEMAN P.H., FORBES A.P., MOLDAWER M., DEMPSEY E.F.,  
CARROLL E.L. -- Effects of human growth hormone in Man.  
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1223-38.
- 85- HENNEMAN D.H., HENNEMAN P.H. - Effects of human growth hormone on levels of blood and urinary carbohydrate and fat metabolites in Man.  
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1239-45.
- 86- HERMANN G.E., KUN E. - Intracellular distribution of coffer in rat liver and its response to hypophysectomy and growth hormone.  
Exp. Cell. Res. 1961, 22, 257, 63.
- 87- HERNBERG C.H. - The effect of human growth hormone on severe juvenil diabetes after hypophysectomy.  
Acta endoc. 1960, 33, 559-68.
- 88- HIRS C.H.W., STEIN W.H., MOORE S. -  
J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 1893.
- 89- HIRSHFELD J., GEMZEIL C.A., WIDE L. - Immuno-electrophoretic studies on purified human growth hormone.  
Nature 1960, 187, 64-5.
- 90- HOUSSAY B.A., BIASOTTI A. - Hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes.  
Endocrinology 1931, 15, 511-23.
- 91- HUTCHINGS J.J., ESCAMILLA R.F., DEAMER W.C., LI C.H. -  
Metabolic changes produced by human growth hormone in a pituitary dwarf.  
J. Clin. Endoc. 1959, 19, 759-60.
- 92- IKKOS D., LUFT R., GEMLELL C.A. - The effect of human growth hormone in Man.  
Acta endoc. 1959, 32, 341-61.



- 93- IKKOS D., LUFT R. - "Idiohypophyseal" diabetes mellitus in two hypophysectomised woman.  
Lancet 1960, 2, 897-9.
- 94- IKKOS D., LUFT R. - On the metabolic effects of human growth hormone.  
Wien Klin. Wsch. 1961, 73, 347.
- 95- IKKOS D., LUFT R. - Metabolic effects of human somatotropins.  
Nord. Med. 1961, 65, 4-9.
- 95a) JEROME H. - Les lésions biochimiques de la dégénérescence hépato-lenticulaire et son diagnostic de laboratoire.  
Arch. Médicales d'Angers 1958, 419-427.
- 95b) JEROME H., SCHMITT H. - Microméthode spectrophotométrique de dosage du cuivre total dans les tissus et liquides biologiques.  
Bull. Soc. Chim. Biol. 1954, 36, 1343-54.
- 95c) JEROME H. - Communication personnelle.
- 96- JUTISZ H., DE LA LLOSA P. - Relations entre la structure chimique et l'activité biologique des hormones hypophysaires.  
Ann. Biol. 1961, 37, 81-105.
- 97- JUSTIN BESANCON L., LAMOTTE-BARILLON S., LAMOTTE H., PAGNIEZ C. - Diabète sucré hypophysaire, hormone de croissance et métabolisme glucidique.  
Sem. Hôp. Paris 1960, 36, 2419-26.
- 98- KEELE D.K. - Human growth hormone  
J. Okla. Med. Ass. 1960, 53, 205-8.
- 99- KEELE D.K., WEESTER J. - Latex agglutination by the reaction of human growth hormone with its antiserum.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 106, 168-70.
- 100- KNOBIL E., WOLF R.C., GREEP R.O. - Some physiologic effects of primate pituitary growth hormone preparations in the hypophysectomized Rhesus Monkey.  
J. Clin. Endoc. 1956, 16-916.
- 101- KNOBIL E., GREEP R.O. - The physiology of growth hormone with particular reference to its action in the Rhesus Monkey and the "Species specificity" problem.  
Rec. Prog. in Horm. Research. 1959, 16, 1-70.



- 102- KORNER A., RANDLE P., YOUNG F.G. - The effectiveness in Man of human growth hormone.  
Lancet 1959, 1, 7-12.
- 103- KOSTYO J.L., KNOBIL E. - The stimulation of leucine L.C. 14 incorporation in to the protein of isolated rat diaphragm by simian growth hormone added in vitro.  
Endocrinology 1959, 525-8.
- 104- LARIZZA P., NOTARIS I. - Ipofisi ed emapoiesi.  
Tipogr. del libro. Pavie 1953.
- 105- LAPIERE CH., VAN CAUWENBERGE H. - Influence de quelques hormones hypophysaires et surrénaliennes sur la colorisation d'éponges en Ivalon implantées chez le rat.  
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 1961, 6, 155-60.
- 106- LEAL R.S., GREENBAUM A.L. - Incorporation of phosphoryl choline labelled with phosphorus 32 into the liver phospholipids of rats treated with growth hormone.  
Nature 1961, 190, 548-9
- 107- LEAL R.S., GREENBAUM A.L. - The effect of pituitary growth hormone on phospholipid synthesis.  
Biochem. J. 1961, 80, 27-34.
- 108- LEONIS J., LI C.H. - Some comparative observations of the electrostatic and hydrodynamic behavior of bovine, human and monkey growth hormones.  
Biochemica et Biophysica Acta. 1958, 28, 520-3.
- 109- LEZNOFF A., FISHMAN J., GOODFRIENDL, MAC GARRY E., BECK J., ROSE B. - Localization of fluorescent antibodies to human growth hormone in human anterior pituitary glands.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960, 104, 232-5.
- 110- LI C.H., PAPKOFF H. - Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands.  
Science 1956, 124, 1293-4.
- 111- LI C.H. - Hormones of the anterior pituitary gland.  
Advances in Prot Chemistry. 1956, 11, 101-90.
- 112- LI C.H. - Growth hormone from monkey and human pituitary glands.  
Cancer 1957, 695-703.



- 113- LI C.H. - Properties of and structural investigations on growth hormones isolated from bovine, monkey and human pituitary glands.  
Fed. Proceed. 1957, 16, 775-83.
- 114- LI C.H. - PARCELLS A.J., PAPKOFF H. - The C. terminal aminoacid sequence of growth hormones from human, monkey, whale, and sheep pituitary glands.  
J. Biological Chemistry 1958, 233, 1143-5.
- 115- LI C.H., PAPKOFF H., JORDAN C.W. Jr. - Difference in biological behavior between primate and bovine or whale pituitary growth hormones.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959, 100, 44-5.
- 116- LI C.H., MOUGDAL N.R., PAPKOFF H. - Immunochemical investigations of human pituitary growth hormone.  
J. Biol. Chem. 1960, 235, 1038-42.
- 117- LIPSETT M.B., BERGENSTAL D.M. - Lack of effect of human growth hormone and ovine prolactin on cancer in Man.  
Cancer Res. 1960, 20, 11, 72-8.
- 118- LIPSETT M.B., BERGENSTAL D.M., DHYSE F.G. - Metabolic studies with human growth hormone in dwarfism and acromegaly.  
J. Clin. Endoc. 1961, 21, 119-27.
- 119- LOUBATIERES A., MARIANI M.M., ALRIC R. - Action protectrice des sulfamides hypoglycémisants contre les effets diabétogènes de l'hormone de croissance purifiée.  
C.R. Soc. Biol. 1961, 155, 338-41.
- 120- LOUBATIERES A., MARIANI M., ALRIC R. - Rôle du pancréas dans l'action inhibitrice exercée par les sulfamides hypoglycémisants sur les effets diabétogènes de l'hormone somatotrope hypophysaire.  
C.R. Soc. Biol. 1961, 155, 349-50.
- 121- LUCIS O.J., WENNING E.H. - In vitro and in vivo effect of growth hormone on aldosterone secretion.  
Canad. J. Biochem. 1960, 38, 1069-75.
- 122- LUFT R., IKKOS D., GEMZELL C.A., OLIVECRONA H. - The effect of human growth hormone in hypophysectomized human diabetic subjects.  
Acta endoc. 1959, 32, 330-40.



- 123- LUNDBAEK K. - Is human somatotropin diabetogenic.  
Nord. Med. 1961, 65, 26.
- 124- MAC GARRY E.E., BECK J.C. - The hyperglycemic and hypoglycemic effects of HGH.  
4ème Congrès de la Fédération Internationale du diabète.  
Genève 61.  
84-85 Editions Médecine et Hygiène Genève.
- 125- MEINEKE H.A., CRAFT S. RC - The effect of growth hormone on hematopoiesis in hypophysectomized adult female rats.  
Endocrinology 1956, 62, 361.
- 126- MENEGHELLI V., SCAPINELLI R. - Direct demonstration, by the fluorescent antibody method, of the production of human somatotrophic hormone by the prehypophyseal acidophilic cells.  
Boll. Soc. Ital. Biol. sperm. 1961, 37, 277-80.
- 127- MEYER D.M., JUTISZ M., LI C.H. - Determination des groupes C- terminaux de l'hormone de croissance par réduction au moyen de  $\text{Li Al H}_4$ .  
Bull. Soc. Chim. Biol. 1956, 38, 615.
- 128- MEZY A.F., FOLEY A.T., ALTZULER H. - Effect of hypophysectomy and growth hormone on glucose uptake by rat epididymal fat tissue.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 107, 689-92.
- 129- MICHARD J.P. - Hormone somatotrope humaine.  
Rev. du Praticien 1960, 10, 1997-2001.
- 130- MOON H.D., St VINCENT L. - Effect of somatotropin on cells in tissue culture.  
Science 1957, 125, 643-4
- 131- MOUGDAL N.R., LI C.H. - Production of antibodies to human pituitary growth hormone in the rat.  
Endocrinology 1961, 68, 704-9.
- 132- NICOLOSI G., GAVINA G., CORDOVA C., PATRONO V. - Studio di alcuni effetti svolti dell'STH umano sullo steroidurio, sul Ricambio azotato di un soggetto con Infertilità.  
Folla endoc. 1959, 12, 771-85.
- 133- PARCELLS A.J., LI C.H. - Terminal aminoacid analysis of growth hormones from human, monkey, whale, and beef pituitary glands.  
J. Biol. Chem. 1958, 233, 1140-2.



- 134- PARKER M.L., UTIGER R.D., DAUGHADAY W.A. - The physiological disposition and metabolic fate of human growth hormone in man.  
J. Clin. Invest. 1962, 41, 262-8.
- 135- PATRONO V. - Test for activity in man of preparations containing growth hormone.  
Lancet 1960, 2, 465-6.
- 136- PEARSON E., SOROFF H.S., PRUDDEN J.F., SCHWARTZ M.S. - Studies on growth hormone effect of the mineral and nitrogen balances of burned patients.  
Am. J. Med. Sci. 1960, 239, 17-26.
- 137- PEARSON V.H., DOMINGUEZ J.M., GREENBERG E., PAZIANOS A., RAY B.S. - Diabetogenic and hypoglycemic effects of human growth hormone.  
Trans. Ass. Amer. Physicians 1960, 73, 217-26.
- 138- PICKFORD G.E. - Response of hypophysectomized male Killifish to purified fish growth hormone as compared with response to purified beef growth hormone.  
Endocrinology 1954, 55, 274.
- 139- PFEIFFER E.F., DITSCHUNEIT H., ZIEGLER R. - Über die bestimmung von Insulin im Blut am Epididymalen Fettenhang der Ratte mit hilfe markierter Glucose. Die Dynamik der Insulinsekretion des stoffwechselgesunden und der Alterediabetikers nach wiederholter Belastung mit Glucose, Sulfonylharnstoffen und menschlichem Wachstumshormone, ein Beitrage zur Pathogenese des menschlichen Alterediabetes.  
Klin. WsCh. 1961, 39, 415-26.
- 140- PFEIFFER E.F., DITSCHUNEIT H., ZIEGLER R., BOEHLE E., BIEGLER R. - Menschliches Wachstumshormone. Sein Effekt auf Stoffwechsel, Hormonhaushalt und Wachstum Von hypophysären Zwergwuchs.  
Med. Welt. 1961, 16, 865-73.
- 141- RABEN M.S. - Préparation of growth hormone from pituitaries of man and monkey;  
Science, 1957, 125, 883-4.
- 142- RABEN M.S. - Treatment of a pituitary Dwarf with human Growth hormone.  
J. Clin. Endoc. 1958, 8, 901-3.
- 143- RABEN M.S. - Human growth hormone  
Rec. Prog. Horm. Res. 1959, 15, 71-114.



- 144- READ C.H., BRYAN G.T. - The immunological assay of human growth hormone.  
Rec. Prog. Horm. Res. 1960, 16, 187-218.
- 145- RESHEF L., SHAPIRO B. - Effect of epinephrine, Cortisone, and G.H. on release of unesterified fatty acids by adipose tissue in vitro.  
Metabolism. 1960, 9, 551-5.
- 146- ROYER P., DE GENNES J.L. - Les insuffisances et retards de croissance d'origine neurohypophysaire.  
IVème réunion des endocrinologistes de langue française. Bruxelles 1961, Annales d'endocrinologie 57-82.
- 147- SACHETTI C., BIANCHINI E. - Action directe de la STH sur les activités de la moelle osseuse normale.  
Le sang 1953, 24, 344.
- 148- SANGER F. - The free amino groups of insulin  
Biochem. J. 1945, 39, 507-515.
- 149- SECKEL H.P. - Concepts relation the pituitary growth hormone to somatic growth of the normal child.  
A.M.A.J. Dis. Child. 1960, 99, 349, 79.
- 150- SELYE H. - Effect of Desoxycorticosterone upon the toxic actions of somatotrophic Hormone.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, 76, 510-15.
- 151- SERENO L., LUCHETTI L., RECCHIA O., CONTI C. - La valutazione della attività somatotropinica nel plasma umano.  
Folia Endoc. 1959, 2, 255.
- 152- SHEPARD TH; NIELSEN S.L., JOHNSON M.L., BERNSTEIN N. - Human growth hormone. Metabolic balance studies carried out in a hypopituitary child.  
A.M.A.J. Dis. Child. 1960, 99, 74-80.
- 153- SHREWSBURY M.M., REINHARDT W.O. - Effects of pituitary growth hormone on lymphatic tissues, thoracic duct lymph flow, lymph protein and lymphocytes output in the rat.  
Endocrinology 1959, 65, 858.
- 154- SONENBERG M., MONEY W.L. - The fate and metabolism of anterior pituitary hormones.  
Rec. Prog. in Horm. Res. 1955, 11, 43-82
- 155- SOROFF H.J., PEARSON E., GREEN N.L., ARTZ C.P. - The effect of growth hormone on nitrogen balance at various levels of intake in burned patients.  
Surg. Gynecol. Obstet. 1960, 111, 259-73



- 156- STEELMAN S.L., SEGALOFF A., MAYS M.G. - Préparation of highly active human gonadotrophin and growth hormone. Arch. Biochem. And. Biophys. 1958, 78, 261-3.
- 157- SCHWARTZ J., GERAIN J.M., BLOCH R., WARTER J. - Essai d'une hormone de croissance d'origine humaine. Thérapie 1961, 16, 356-60.
- 158- SWOBODA W., ZWEYMUELLER E. - Über den Thyreotropin Defekt bei dem" sogenannten hypophysären Zwergwuchs. Helv. Paed. Acta 1960, 15, 533-51.
- 159- TRENKLE A., MOUGDAL N.R., SADRIK K., LI C.H. - Complement fixing antibodies to human growth hormone and sheep interstitial cell stimulating hormone. Nature 1961, 192, 260-1.
- 160- TUCHMANN-DUPLESSIS H. - Hormones hypophysaires somatotrope et corticotrope. Masson et Cie Ed. 1956.
- 161- TUCHMANN-DUPLESSIS H. - Propriétés biologiques de l'hormone somatotrope. Actualités pharmacologiques. Masson et Cie Ed. 1959, 2ème série, 259.
- 162- TUCHMANN-DUPLESSIS H. - Régulation hormonale de la croissance. IVème réunion des endocrinologistes de Langue Française Bruxelles 1961. Annales d'endocrinologie 3-28.
- 163- UTIGER R.D., PARKER M.L., DAUGHADAY W.H. - Studies on human growth hormone. A radio Immuno assay for growth hormone. J. Clin. Inv. 1962, 41, 254-61.
- 164- VAN DE VIES J. - Effects of growth hormone and thyroxine on creatinine metabolism in rats. First international congress of endocrinology Copenhagen 1960. In Acta Endoc. 35-229.
- 165- VAN DYKE D.D., SIMPSON M.E., LI C.H., EVANS H.M. - Amer J. Physiol. 1950, 163, 297.
- 166- VEST M., WIDMER R., KURSTEINER W., SCHMID R. - Der Einfluss menschlichen Wachstumshormons auf Stockwecksel und Wachstumsrate beim hypophysären Zwergwuchs. Schweiz. Med. Wschr. 1960, 90, 1469-72.



- 167- WALLACE A.L.C., FERGUSON K.A. - Preparation of human growth hormone.  
J. Endocrin. 1961, 23-285.
- 168- WILKINS L. - Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.  
Ed.2 Charles C. Thomas Ed. Springfield 1957.
- 169- YOSOTI Ito, KAZUE TAKAMURA, HIROYOSHI ENDO - The stimulative effect of pituitary growth hormone on S35 sulfate incorporation in the chick embryo femur in tissue culture.  
Firth international Congress of endocrinology Copenhagen Juillet 1960  
In Acta Endocrinologica 35-227.
- 170- YOUNG F.G. - Diabetogenic action of crude anterior pituitary extracts.  
Biochem J. 1938, 32, 513-23.
- 171- YOUNG S. - Induction of mammary carcinoma in hypophysectomized rats treated with 3-Methyl-cholantrene, oestradiol 17B, progesterone and growth hormone.  
Nature 1961, 190, 356-7.
- 172- ZAHND G., STEINKE J., RENOLD A.E. - Effets aigus de l'hormone de croissance humaine sur les taux sanguins du glucose, des acides gras libres et de l'activité insulinique.  
Helv. Med. Acta 1960, 27, 703-6.
- 173- ZAHND G., STEINKE J., RENOLD A.E. - Early metabolic effects of human growth hormone.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960, 105, 455-9
- 174- ZISKIND A. - Response to human pituitary growth hormone of 20 children with various type of dwarfism.  
Am. J. Dis. Child. 1961, 102, 507-8.





